Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **5**

1 Wprowadzenie **8**

1.1 Cel analizy 8

1.2 Komparatory 8

1.3 Populacja 9

1.4 Typ analizy ekonomicznej 9

1.5 Perspektywa 9

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 10

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka 10

1.8 Ustalenie ceny progowej 11

2 Metodyka analizy **12**

2.1 Ogólna charakterystyka 12

2.2 Opis modelu 12

2.3 Parametry wejściowe modelu 13

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów 13

2.3.2 Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite 14

2.3.3 Częstość występowania oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych 24

2.4 Użyteczności 26

2.4.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu 26

2.4.2 Użyteczności według stanów zdrowia 26

2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 28

2.5 Koszty 28

2.5.1 Koszt substancji 29

2.5.2 Koszt podania leków w ramach programu 31

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania 31

2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych 32

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego 34

2.7 Zakres analizy wrażliwości 39

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 39

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości 40

2.8 Walidacja modelu 41

3 Wyniki **43**

3.1 Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib 43

3.1.1 Populacja ogólna 43

3.1.2 Populacja rokowania korzystnego 49

3.1.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego 55
3.2 Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib 61
3.2.1 Populacja ogólna 61
3.2.2 Populacja rokowania korzystnego 67
3.2.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego 73
3.3 Ważone wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej 79
3.3.1 Populacja ogólna 79
3.3.2 Populacja rokowania korzystnego 79
3.3.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego 80
4 Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej 81
5 Ograniczenia 84
6 Dyskusja 86
7 Wnioski końcowe 89
8 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych 91
8.1 Metodyka przeglądu 91
8.2 Wyniki przeglądu 92
8.3 Omówienie włączonych badań i wnioski 93
9 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności 95
9.1 Metodyka przeglądu 95
9.2 Wyniki przeglądu 96
9.3 Omówienie włączonych prac 99
10 Aneks 3. Dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2019 r. 102
11 Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych 104
Spis rysunków 105
Spis tabel 107
Bibliografia 110

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*)
APD	analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*)
CEA	analizę kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*)
CR	odpowiedź całkowita (ang. *complete response*)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
IMDC	*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*
LY	lata życia (ang. *life years*)
LYG	lata życia (ang. *life-years gained*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*)
PR	odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*)
PSM	ang. *partitioned survival model*
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
ToT	czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*)
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [redacted]. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Jako komparatory wybrano sunitynib oraz pazopanib. Dobór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

[redacted]. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której miarą efektu były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), oraz kosztów-efektywności (CEA, ang. cost-effectiveness analysis), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*).

Poza analizą w populacji ogólnej (tj. dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową), przeprowadzono również analizę w subpopulacjach pacjentów względem kategorii rokowniczej wg skali IMDC (tj. dla pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC).

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont dożywotni, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 39 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu).

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). W analizie założono finansowanie leku Keytruda® przy cenie hurtowej brutto [redacted] oraz w cenie [redacted], dostępny bezpłatnie dla pacjentów.

Wyniki

Pacjenci stosujący pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem [redacted] z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej. Pacjenci stosujący sunitynib [redacted], natomiast pacjenci stosujący pazopanib [redacted] (z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej).

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

W populacji ogólnej inkrementalny współczynnik koszty-efekty (ICER) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib, [redacted] W populacji rokowania korzystnego ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib, [redacted]. Z kolei w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib, [redacted] (por. Tab. 1). [redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

W populacji ogólnej ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib, [redacted]. W populacji rokowania korzystnego ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib, [redacted]. Z kolei w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib, [redacted] (por. Tab. 1). Niniejsze wyniki bazują na porównaniu pośrednim, w związku z czym obarczone są niepewnością.

Ważony ICUR / ICER

Dodatkowo w niniejszej analizie wyliczono ważony ICUR (/ICER) dla uśrednionych wartości różnicy QALY (/LY) oraz uśrednionych wartości różnicy kosztów dla skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem i analizowanych monoterapii. Ważony ICER oraz ważony ICUR zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego [redacted].

Tab. 1. Zestawienie wyników ICUR i ICER.

Technologia porównywana	Populacja	Wersja z RSS	
		ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LY
sunitynib	ogólna	[redacted]	[redacted]
	rokowanie korzystne	[redacted]	[redacted]
	rokowanie pośrednie/niekorzystne	[redacted]	[redacted]
pazopanib	ogólna	[redacted]	[redacted]
	rokowanie korzystne	[redacted]	[redacted]

Technologia porównywana	Populacja	Wersja z RSS	
		ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LY
	rokowanie pośrednie/niekorzystne	[redacted]	[redacted]
sunitynib/pazopanib*	ogólna	[redacted]	[redacted]
	rokowanie korzystne	[redacted]	[redacted]
	rokowanie pośrednie/niekorzystne	[redacted]	[redacted]

* wyniki ważone udziałem poszczególnych technologii w rynku leków.
ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.

Podsumowanie i wnioski

Badanie KEYNOTE-426 oraz porównanie pośrednie wskazują że czas przeżycia bez progresji w populacji ogólnej jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do komparatorów, co w modelu ekonomicznym przekłada się na szacowany wzrost QALY. Wyniki badania KEYNOTE-426 wskazują również na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia bez progresji w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do sunitynibu. Wyższe koszty dla pembrolizumabu związane są głównie z kosztem leku oraz dłuższym okresem jego stosowania w porównaniu do komparatorów ze względu na dłuższy czas PFS.

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni ICUR dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych.

[redacted] Przeprowadzone porównanie odnosi się do terapii (tj. sunitynib/pazopanib) stanowiących obecnie ponad 90% rynku leków stosowanych w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerki z komponentą jasnokomórkową. [redacted]

[redacted]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. [redacted]

Rozważano wprowadzenie finansowania leku:

- Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

W analizie uwzględniono stosowanie powyższej prezentacji pembrolizumabu w terapii skojarzonej z aksytynibem. Rozważano przy tym następujące prezentacje aksytynibu:

- Inlyta, tabl. powl., 1 mg, 56 tabl., EAN 05909991004439,
- Inlyta, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., EAN 05909991004460.

[redacted] Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA (ang. *health technology assessment*).

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda 2020]. Oceny dokonano w porównaniu do sunitynibu i pazopanibu. Oba komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo przeprowadzono porównanie z komparatorem rynkowym (tj. sunitynibem/pazopanibem, reprezentującym rynek leków jako całość), przy założeniu, że 63% pacjentów stosuje sunitynib, natomiast pozostali (tj. 37%) otrzymują pazopanib. Jest to komparator właściwy jedynie dla analizy ekonomicznej i nawiązujący do koncepcji analizy wpływu na budżet, gdzie dokonuje się porównania względem sytuacji na całym rynku leków stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka nerki z komponentą jasnokomórkową.

W analizie rozważono następujące prezentacje sunitynibu:

- Sutent®, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 05909990079377,
- Sutent®, kaps. twarde, 25 mg, 28 szt., EAN 05909990079384,
- Sutent®, kaps. twarde, 50 mg, 28 szt., EAN 05909990079391.

W analizie rozważono następujące prezentacje pazopanibu:

- Votrient®, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl., EAN 05909990764877,

- Votrient®, tabl. powl., 200 mg, 90 tabl., EAN 05909990764884,
- Votrient®, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl., EAN 05909990764891,
- Votrient®, tabl. powl., 400 mg, 60 tabl., EAN 05909990764907.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Poza analizą w populacji ogólnej, przeprowadzono również analizę w subpopulacjach pacjentów względem kategorii rokowniczej wg skali IMDC (tj. dla pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem wykazuje istotną statystycznie przewagę nad oboma komparatorami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Uwzględniając fakt, że jakość życia u pacjentów onkologicznych jest obniżona, z uwagi na specyfikę choroby, wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*). Podejście takie zastosowano, gdyż w analizie CUA wydłużenie życia pacjentów z obniżoną jakością jest oceniane jako mniej ważne, co może stać w sprzeczności z odbiorem społecznym i preferencją równości, wg których należy przede wszystkim dbać o interes grup bardziej chorych.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

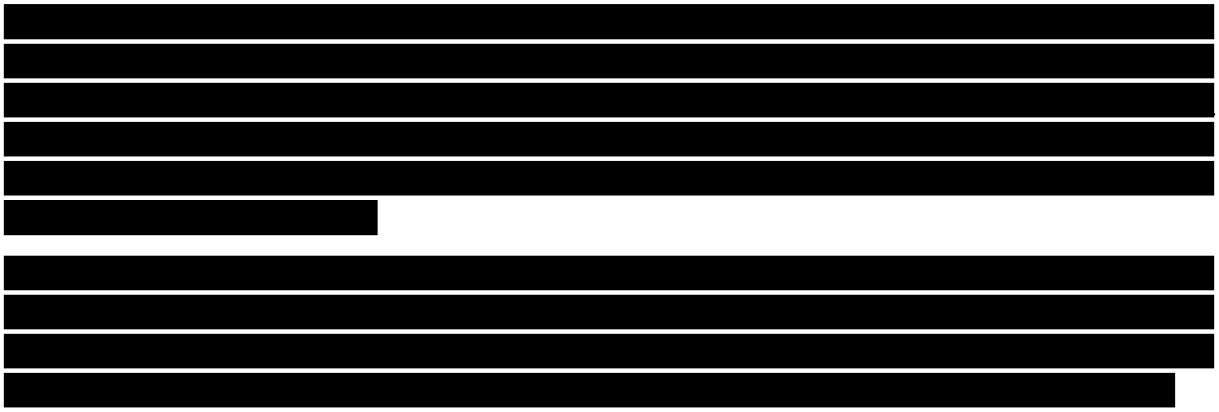
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta. W analizie podstawowej przyjęto 39-letni (dla którego 61-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu KEYNOTE-426 [KEYNOTE-426], dożyje 100 lat) horyzont czasowy, który należy interpretować jako horyzont dożywotni.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (z uwagi na dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości).

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

W randomizowanym badaniu klinicznym [KEYNOTE-426] wykazano statystycznie istotną przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem nad obecnie finansowanym lekiem (sunitynibem) w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,53, 95% CI=(0,38; 0,74); oraz czasu wolnego od progresji choroby: HR=0,69, 95% CI=(0,57; 0,84). Dodatkowo, w porównaniu pośrednim, jedynym możliwym ze względu na dostępność danych, wykazano statystycznie istotną przewagę nad drugim refundowanym komparatorem — pazopanibem [AKL Keytruda 2020]. Pozwala to stwierdzić niezachodzenie przesłanek art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].



[redacted]

[redacted]

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2019].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, uwzględniając występowanie lub brak RSS. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. W przypadku niektórych wersji niniejszej analizy w wariancie bez RSS dla porównania wnioskowanej terapii z pazopanibem nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej (stosowanie technologii nie jest kosztowo efektywne nawet przy zerowej cenie) — w takim przypadku nie podawano ceny progowej (wpisując w tabelach „<0”). Należy zaznaczyć, że sytuacja ta nie wynika z ujemnych różnic w efektach zdrowotnych między wnioskowaną terapią skojarzoną a pazopanibem, natomiast wiąże się z wysokim kosztem leczenia II linii. Tym samym, należy podkreślić, że wysokie wartości ICUR/ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem nie wynikają jedynie z ceny wnioskowanej technologii, ale również rozważania kosztownej i skutecznej terapii II linii leczenia stosowanej po wnioskowanej terapii skojarzonej. Wobec tego spodziewamy się również korzyści terapeutycznych w drugiej linii leczenia stosowanej po skojarzeniu pembrolizumabu z aksytynibem w porównaniu do drugiej linii leczenia stosowanej po rozważanych terapiach alternatywnych.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

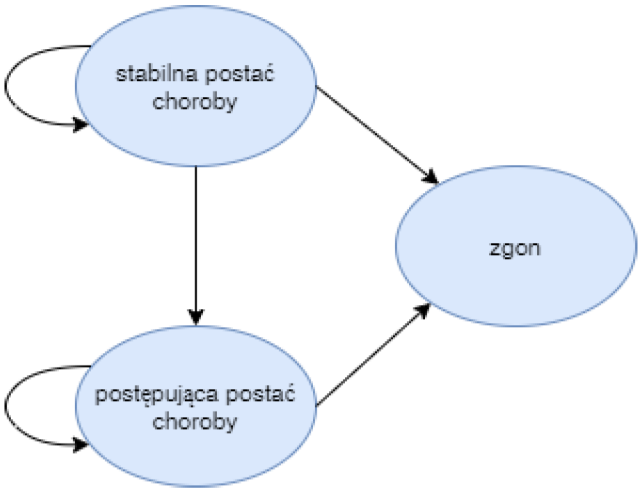
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych.

Model obejmuje zarówno leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub leczeniem którymś z komparatorów (sunitynibem lub pazopanibem), jak i ewentualne dalsze leczenie innymi lekami w dalszych liniach.

2.2 Opis modelu

Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*) powszechnie stosowanej w analizach opłacalności kosztowej w ramach oceny terapii onkologicznych. Na Rys. 1 przedstawiono uproszczony schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi. Model składa się z trzech, wzajemnie wykluczających się, stanów zdrowia: (I) stabilna choroba bez progresji; (II) postępująca postać choroby; (III) zgon.

Rys. 1. Schemat modelu.



W modelu zakłada się, że pacjenci przechodzą między tymi trzema stanami zdrowia, przy czym „zgon" jest stanem pochłaniającym. W przypadku podejścia PSM przemieszczanie się między stanami zdrowia nie jest jawnie modelowane, natomiast modelowany jest rozkład pacjentów we wszystkich stanach zdrowia w każdym cyklu, określony przez krzywe przeżycia (krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) i krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) zaczerpnięte z badania KEYNOTE-426 dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem i terapii sunitynibem oraz wyników metaanalizy sieciowej dla pozostałych uwzględnionych schematów terapeutycznych).

Udział pacjentów żyjących w stanie „postępująca postać choroby” w każdym cyklu oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą PFS.

Model wykorzystuje tygodniowe cykle z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. Długość cyklu wydaje się adekwatna, uwzględniając wygodę modelowania przy jednoczesnej możliwości dokładnego oszacowania kosztów leczenia; na przykład, jeśli leczenie pierwszego rzutu stosowane jest zgodnie z harmonogramem raz na trzy tygodnie, to jego koszty były odpowiednio zliczane w modelu w odstępach trzytygodniowych, począwszy od tygodnia 0. Podobnie, koszty leków doustnych były modelowane na podstawie oczekiwanego odstępu między kolejnymi otrzymywanymi receptami.

W drodze wyjątku korekta połowy cyklu nie została zastosowana do składników kosztów poniesionych na początku cyklu, w tym kosztów podania leków i kosztów diagnostyki i monitorowania (koszty powtarzające się od tygodnia 0) oraz kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (jednorazowy koszt w tygodniu 0).

Przy pomocy modelu obliczono oczekiwane koszty i skuteczność kliniczną (w tym lata życia (LY, ang. *life years*) i lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*)) dla każdej uwzględnionej w niniejszej analizie terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia RCC, a także inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz ICUR dla wnioskowanej terapii w porównaniu z sunitynibem oraz pazopanibem.

2.3 Parametry wejściowe modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-426 [KEYNOTTE-426]. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy oceniające skuteczności oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem w porównaniu do terapii sunitynibem stosowanych jako leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dane wejściowe dotyczące skuteczności pazopanibu oszacowano na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Wiek, rozkład płci oraz masa ciała populacji wejściowej oparto na charakterystyce pacjentów z Unii Europejskiej z populacji pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-426 (por. Tab. 4). Niniejsze parametry wpływają na przebieg leczenia w modelu w sposób opisany w rozdziale 2.3.2.

Tab. 4. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek, lata (SD)	61,5 (10,4)	KEYNOTE-426
Odsetek kobiet, %	26,5%	
Masa ciała, kg (SD)	81,7 (17,8)	

SD — odchylenie standardowe.

2.3.2 Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite

W oszacowaniu czasu spędzonego przez pacjentów w poszczególnych stanach modelu wykorzystano obszar pod krzywymi (ang. *area under the curves*) PFS i OS. Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)) [GUS 2019].

2.3.2.1 PFS i OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu

Krzywe PFS i OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu uzyskano przez dopasowanie różnych modeli parametrycznych (wykorzystano rozkład Weibulla, wykładniczy, Gompertza, log-logistyczny, lognormalny i ogólny rozkład gamma) do danych pacjentów otrzymanych w badaniu KEYNOTE-426. Dopasowane krzywe parametryczne wykorzystano do ekstrapolacji wyników PFS i OS poza okres badania. Uwzględniając dostępność danych oraz różne mechanizmy działa analizowanych terapii leczenia (pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu) dopasowanie modeli parametrycznych przeprowadzone zostało osobno dla tych terapii przez autorów oryginalnego modelu (wspólne dopasowanie modeli dla rozważanych terapii wiązałoby się z większą liczbą założeń).

W badaniu KEYNOTE-426 pierwszą ocenę obrazową nowotworu przeprowadzono w 12±1 tygodniu obserwacji (zgodnie z protokołem badania), co spowodowało gwałtowny spadek wartości PFS w okolicy 13 tygodnia terapii. Miało to znaczny negatywny wpływ na jakość dopasowania krzywych parametrycznych dla obu terapii. Z tego powodu dla pierwszych 13 tygodni krzywych PFS użyto bezpośrednich danych z krzywych Kaplana-Meiera, natomiast krzywe parametryczne dopasowano do dalszego okresu obserwacji.

Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), kryterium informacyjne Bayesowskie (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) oraz dopasowanie wizualne.

2.3.2.1.1 Modelowanie PFS

W Tab. 5 przedstawiono statystyki jakości dopasowania modelu (AIC i BIC) wszystkich modeli parametrycznych dla PFS. Mniejsze wartości AIC i BIC wskazują na lepszą zgodność dopasowania z obserwowanymi danymi. Na wykresach poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera PFS w populacji ogólnej dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem (por. Rys. 2) oraz sunitynibu (por. Rys. 3) i odpowiadające im parametryczne ekstrapolacje oparte na modelach.

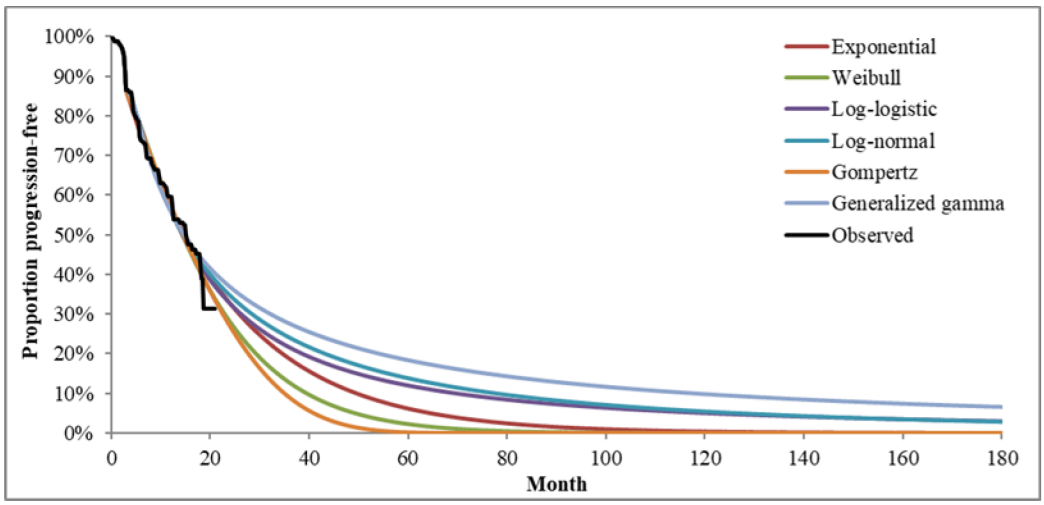
Tab. 5. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych w populacji ogólnej — PFS.

Model	Pembrolizumab + aksytynib		Sunitynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	1 398,8	1 402,7	1 352,0	1 355,8
Weibulla	1 396,7	1 404,5	1 353,6	1 361,1
Loglogistyczny	1 395,8	1 403,6	1 355,3	1 362,8
Lognormalny	1 390,5	1 398,3	1 366,4	1 373,9

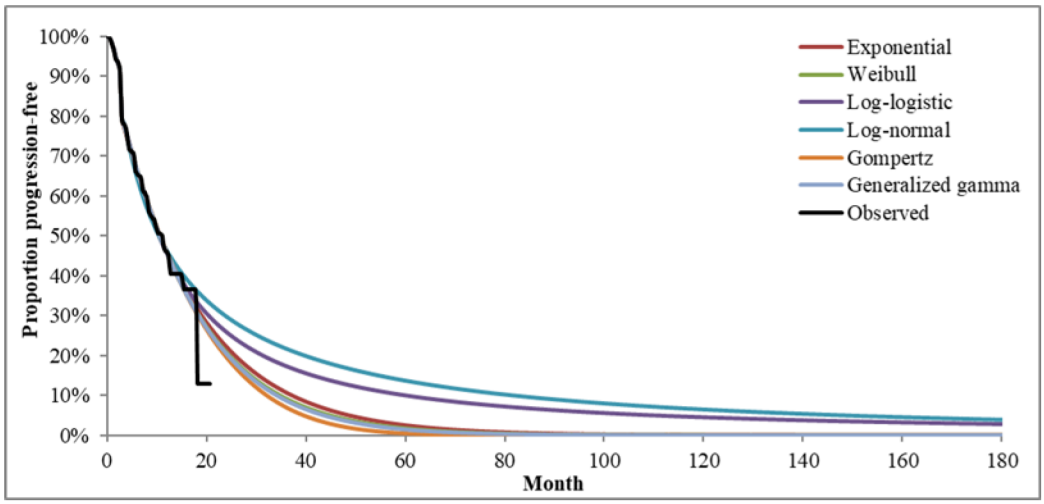
Model	Pembrolizumab + aksytynib		Sunitynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gompertz	1 399,1	1 406,8	1 353,6	1 361,1
Gamma	1 391,9	1 403,6	1 355,5	1 366,8

AIC — kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC — Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); PFS — przeżycie wolne od progresji choroby.

Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla PFS w populacji ogólnej — pembrolizumab + aksytynib.



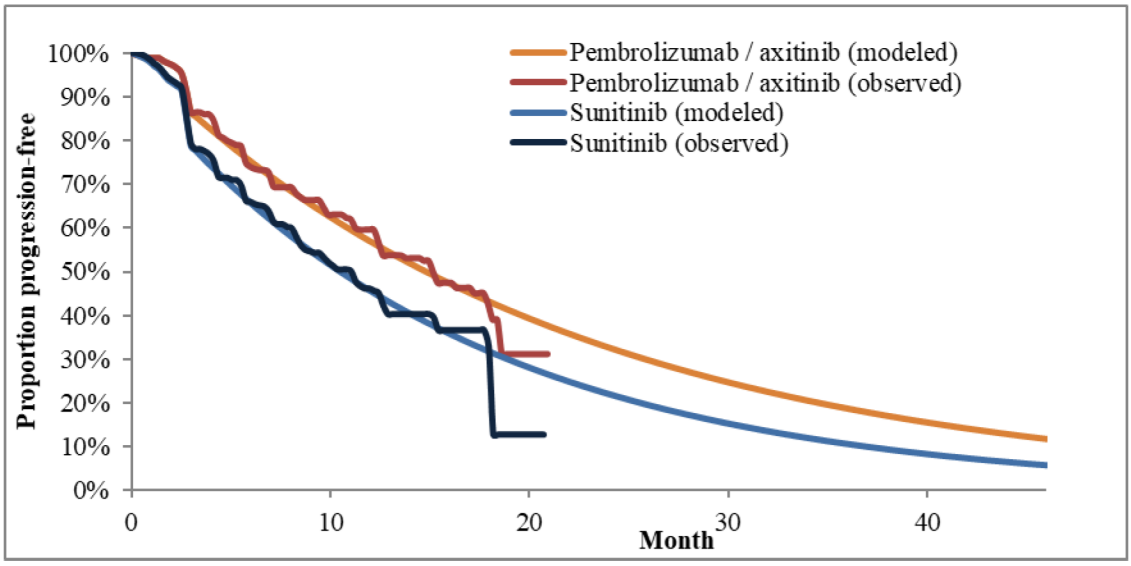
Rys. 3. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla PFS — sunitynib.



W wariancie podstawowym analizy uwzględniono dopasowanie do krzywej PFS przy zastosowaniu funkcji wykładniczej zarówno dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem, jak i sunitynibu. Wśród sześciu różnych modeli parametrycznych, dopasowanych do krzywej PFS, funkcja wykładnicza znalazła się na pierwszym miejscu w grupie sunitynibu oraz na drugim miejscu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem pod względem BIC. Również ocena wizualna potwierdziła wybór funkcji wykładniczej jako podstawowego rozkładu parametrycznego dla PFS. Na Rys. 4 przedstawiono krzywe dopasowania PFS w populacji ogólnej

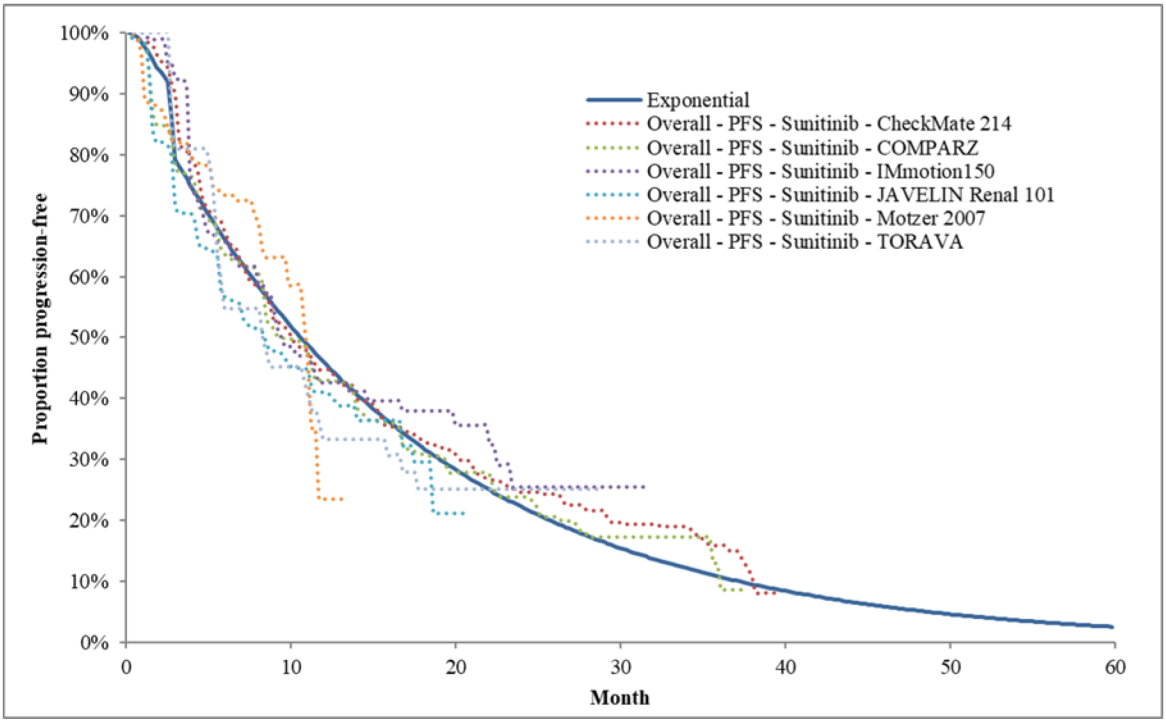
w wariancie podstawowym wraz z krzywymi Kaplana-Meiera dla PFS zaobserwowanymi w okresie badania KEYNOTE-426.

Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera i krzywe dopasowania dla PFS — wariant podstawowy.

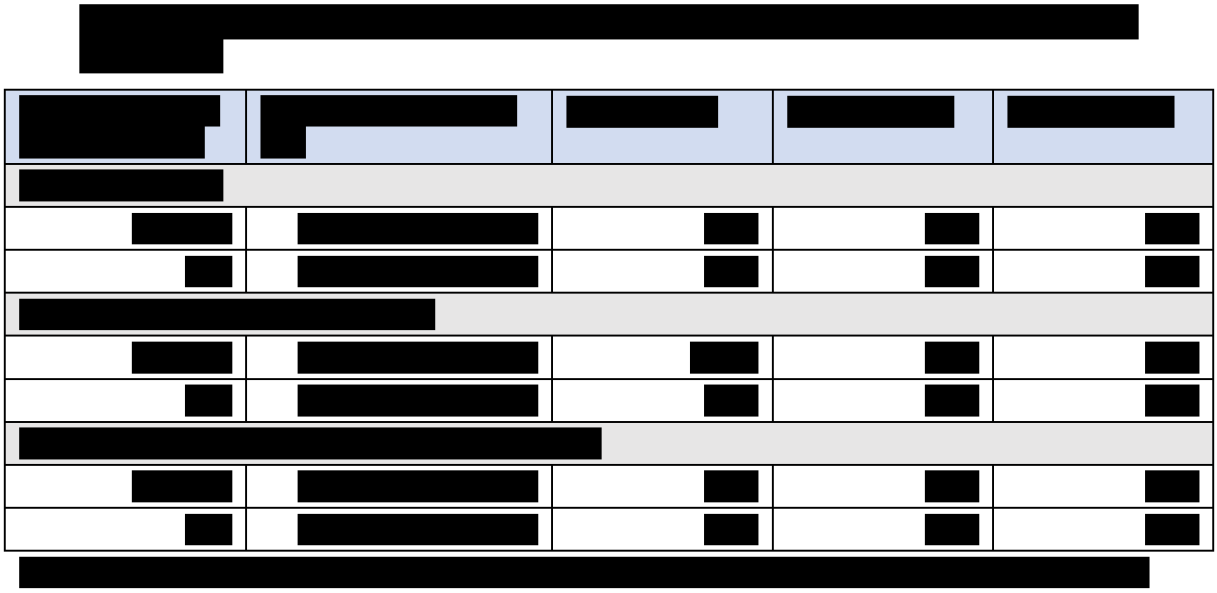


Dokonano dodatkowego porównania PFS ekstrapolowanego na podstawie rozkładu wykładniczego oraz zewnętrznych danych dotyczących PFS dla sunitynibu na podstawie badań klinicznych pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym RCC. Jak zaprezentowano na Rys. 5 zastosowany model wykładniczy ściśle odpowiada danym PFS z zidentyfikowanych badań klinicznych.

Rys. 5. Zewnętrzna walidacja modelowanego PFS dla sunitynibu na podstawie długoterminowych badań klinicznych.



Analogiczne metody zastosowano do modelowania PFS w analizowanych subpopulacjach pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC. Krzywe parametryczne dopasowano ponownie do danych PFS z badania KEYNOTE-426 dla analizowanych subpopulacji dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu. W [redacted] przedstawiono funkcje parametryczne zastosowane do modelowania PFS w poszczególnych subpopulacjach wraz z wynikami długoterminowej ekstrapolacji PFS wraz z odpowiednimi ekstrapolacjami dla populacji ogólnej. Krzywa wykładnicza została zastosowana do modelowania PFS w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem zarówno w podgrupie rokowania korzystnego, jak i w podgrupie rokowania pośredniego/niekorzystnego wg IMDC. W subpopulacji rokowania pośredniego/niekorzystnego rozkład wykładniczy dał najlepsze dopasowanie w grupie sunitynibu oraz znalazł się na drugim miejscu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem pod względem BIC, analogicznie jak w populacji ogólnej. Funkcja wykładnicza wykazała również najlepsze dopasowanie w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w subpopulacji rokowania korzystnego. Pomimo że rozkład Weibulla wykazał najniższą wartość BIC oraz dał najlepsze dopasowanie wizualne w grupie sunitynibu w subpopulacji rokowania korzystnego, [redacted]



2.3.2.1.2 Modelowanie OS

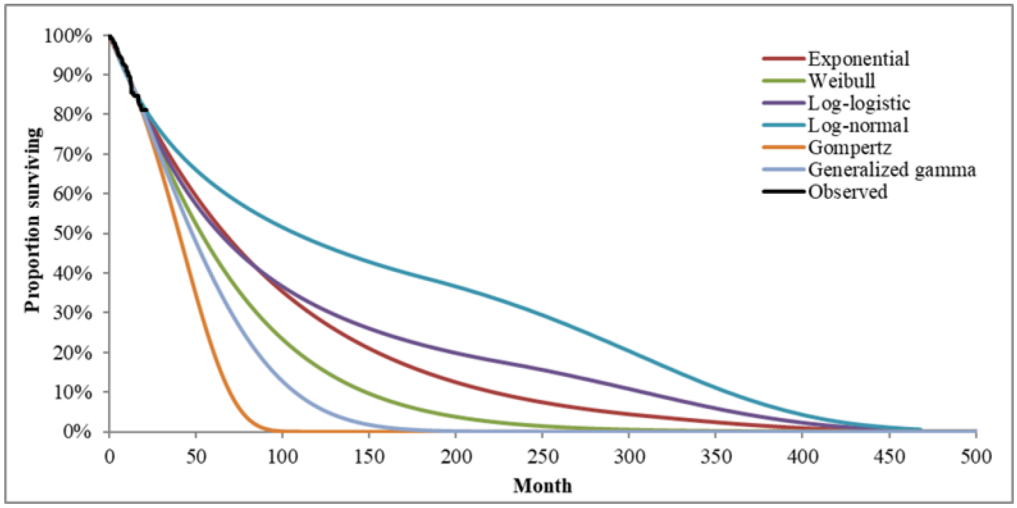
W Tab. 7 przedstawiono statystyki jakości dopasowania modelu (AIC i BIC) wszystkich modeli parametrycznych dla OS. Na wykresach poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem (por. Rys. 6) oraz sunitynibu (por. Rys. 7) i odpowiadające im parametryczne ekstrapolacje oparte na modelach.

Tab. 7. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych — OS.

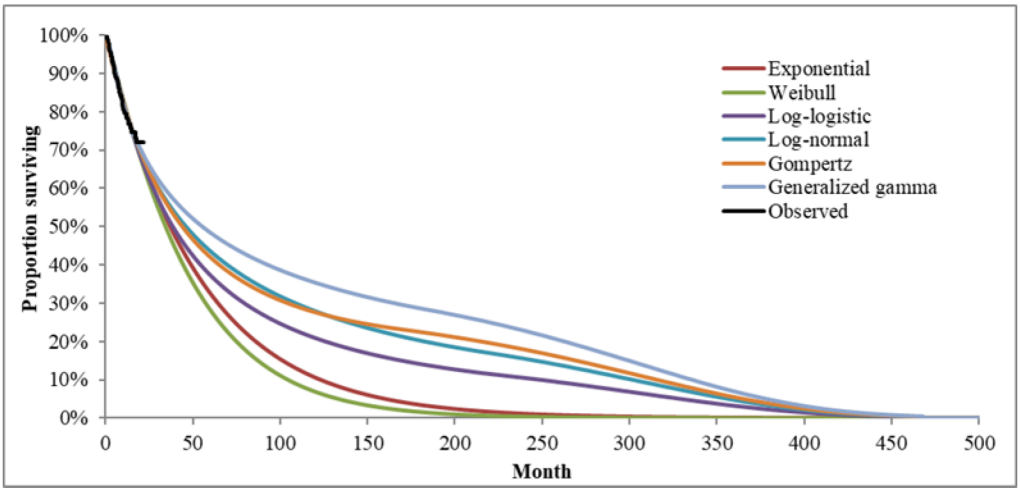
Model	Pembrolizumab + aksytynib		Sunitynib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	832,1	836,2	1 253,0	1 257,0
Weibulla	832,6	840,7	1 254,3	1 262,4
Loglogistyczny	832,8	840,9	1 252,2	1 260,3
Lognormalny	837,2	845,4	1 248,3	1 256,4
Gompertz	832,4	840,6	1 254,6	1 262,8
Gamma	834,4	846,7	1 249,7	1 261,9

AIC — kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC — Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); OS — przeżycie całkowite.

Rys. 6. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla OS — pembrolizumab + aksytynib.



Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla OS — sunitynib.



Najlepsze dopasowanie do krzywej OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem uzyskano przy zastosowaniu funkcji wykładniczej, natomiast dla sunitynibu przy zastosowaniu funkcji lognormalnej (w oparciu o wartość BIC). Wszystkie funkcje parametryczne uzyskały ścisłe wizualne dopasowanie do danych z badania w okresie jego trwania dla obu rozważanych terapii leczenia. Z powodu braku długoterminowych wyników OS w badaniu KEYNOTE-426, dopasowane krzywe dawały zasadniczo różne długoterminowe ekstrapolacje (por. Rys. 6 i Rys. 7). Tym samym wybór krzywej dopasowania OS w wariancie podstawowym opierał się w głównej mierze na wiarygodności klinicznej długoterminowych prognoz przeżycia w modelowanych ramach czasowych.

W celu zidentyfikowania najbardziej prawdopodobnego rozkładu OS w wariancie podstawowym, autorzy oryginalnego modelu, podjęli następujące kroki:

- zestaw potencjalnie najlepszych modeli parametrycznych dopasowania OS został udoskonalony w oparciu o 5-letnie szacunki OS, które były porównane z zewnętrznymi danymi literaturowymi i ocenione w drodze konsultacji z ekspertami klinicznymi,
- z pozostałych rozkładów, dla każdej z analizowanych terapii, wybrano funkcję parametryczną przedstawiającą najbardziej prawdopodobne biologicznie ekstrapolacje w horyzoncie dożywotnim. Prawdopodobieństwo biologiczne oceniono na podstawie sposobu działania terapii i opinii ekspertów klinicznych.

Eksperci kliniczni uznali długoterminową ekstrapolację OS przy zastosowaniu funkcji loglogistycznej, dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem, za bardziej wiarygodną w porównaniu do ekstrapolacji krzywą wykładniczą (w oparciu o oczekiwanie, że większy odsetek pacjentów odniesie korzyść w zakresie długoterminowego OS z zastosowania wnioskowanej terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem). Różne sposoby działania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem oraz sunitynibu potwierdzają słuszność zastosowania różnych modeli do ekstrapolacji OS w zależności od stosowanej terapii. Aby przedstawić oczekiwany efekt immunoterapeutyczny pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem, zdecydowano się na dopasowanie do krzywej OS przy zastosowaniu funkcji wykładniczej w grupie sunitynibu (funkcja wykładnicza znalazła się na drugim miejscu w grupie sunitynibu pod względem BIC).

Tym sposobem, autorzy oryginalnego modelu, za najlepsze dopasowanie do krzywej OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem uznali funkcję loglogistyczną, natomiast dla sunitynibu funkcję wykładniczą i takie krzywe zostały uwzględnione w wariancie podstawowym niniejszej analizy zarówno w populacji ogólnej, jak i w analizowanych subpopulacjach (rokowania korzystnego oraz pośredniego/niekorzystnego). W [redacted] przedstawiono funkcje parametryczne zastosowane do modelowania PFS w poszczególnych subpopulacjach wraz z wynikami długoterminowej ekstrapolacji PFS wraz z odpowiednimi ekstrapolacjami dla populacji ogólnej.

[redacted]

2.3.2.2 PFS i OS dla pazopanibu

Efektywność pazopanibu określono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej [AKL Keytruda 2020] porównanie pośrednie względem pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem przez wspólną grupę referencyjną (sunitynib). W niniejszej analizie współczynniki HR dla OS i PFS odniesiono do oszacowanych krzywych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem.

W Tab. 9 przedstawiono zestawienie danych dotyczących efektywności pazopanibu w poszczególnych populacjach analizowanych w ramach niniejszej analizy.

Tab. 9. Efektywność pazopanibu w porównaniu do terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem — wartości zastosowane w analizie.

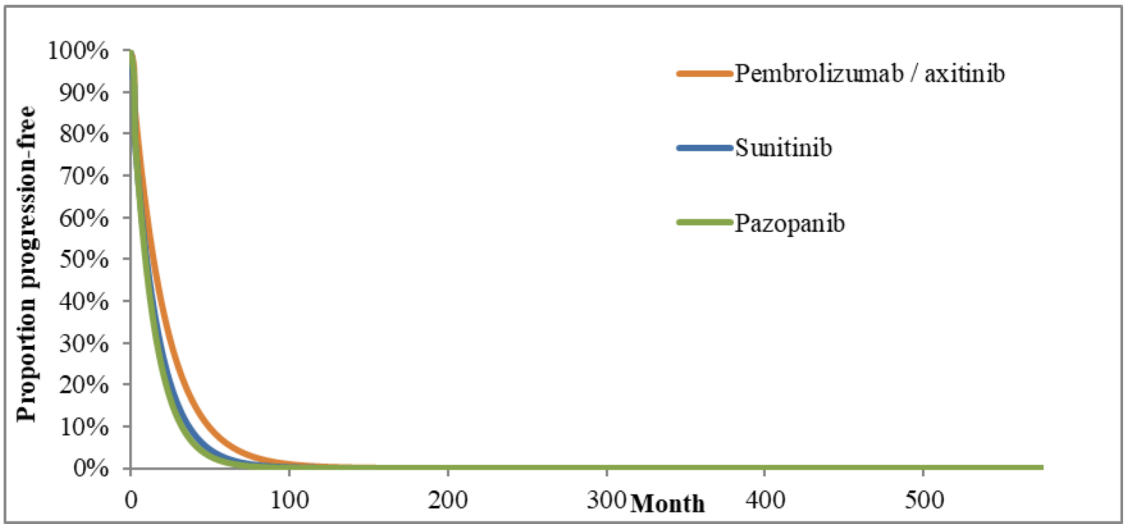
Terapia	PFS		OS	
	HR	95% CI	HR	95% CI
populacja ogólna				
pazopanib	1,52	(1,19; 1,94)	1,73	(1,21; 2,50)
korzystne rokowanie wg skali IMDC				
pazopanib	1,58	(0,94; 2,67)	1,38	(0,49; 3,77)
pośrednie/niekorzystne rokowanie wg skali IMDC				
pazopanib	1,85	(1,19; 1,94)	1,57	(1,21; 2,50)

CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; OS — przeżycie całkowite; PFS — przeżycie wolne od progresji choroby.

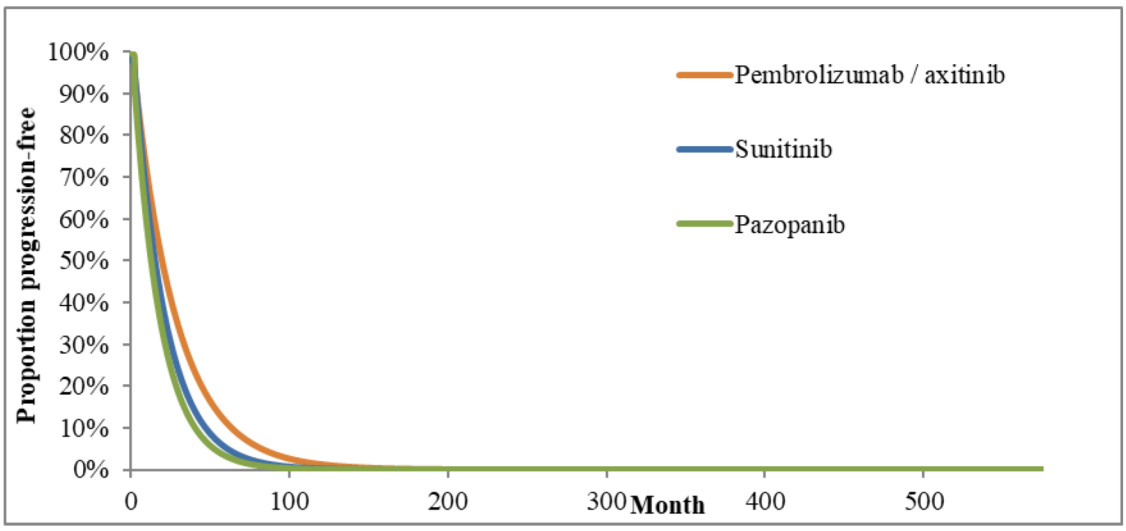
Na rysunkach poniżej przedstawiono ekstrapolację PFS (por. Rys. 8) i OS (por. Rys. 9) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz komparatorów w niniejszej analizie (krzywe PFS i OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu odzwierciedlają rozkład parametryczny wariantu podstawowego analizy opisane w rozdz. 2.3.2.1.1 i 2.3.2.1.2).

Rys. 8. Długoterminowa ekstrapolacja analizowanych terapii — PFS

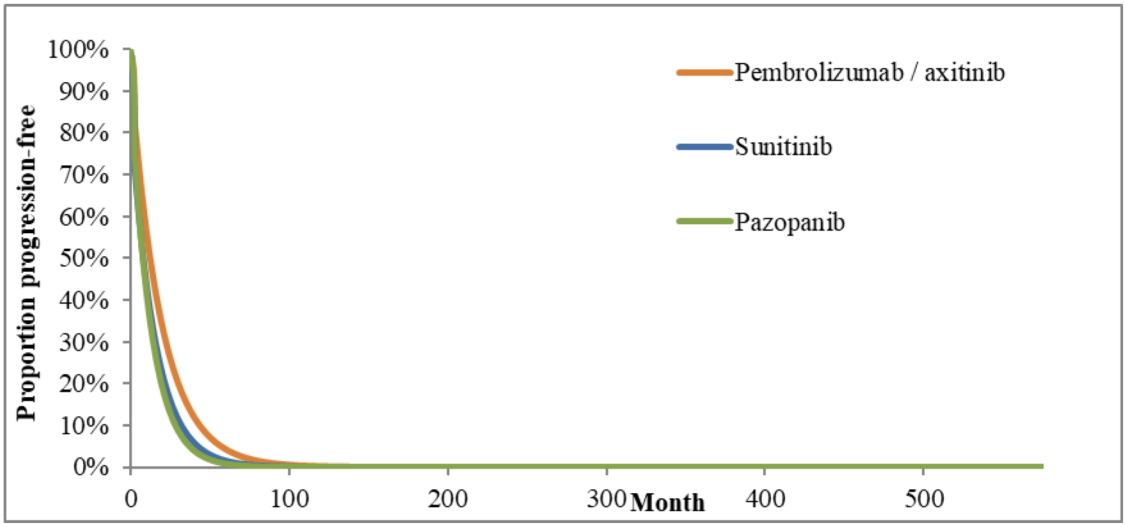
a. populacja ogólna



b. populacja rokowania korzystnego wg skali IMDC

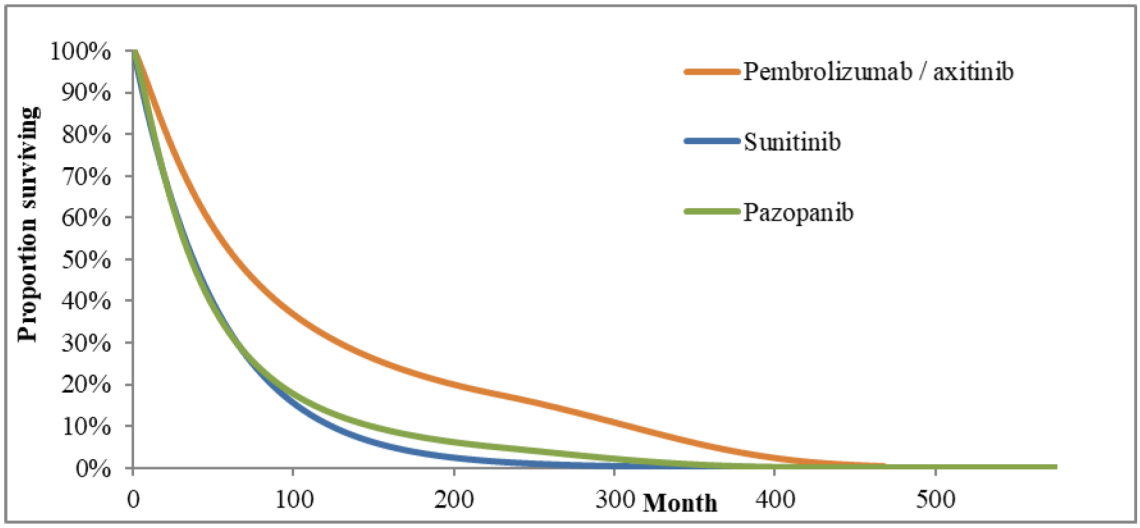


c. populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego wg skali IMDC

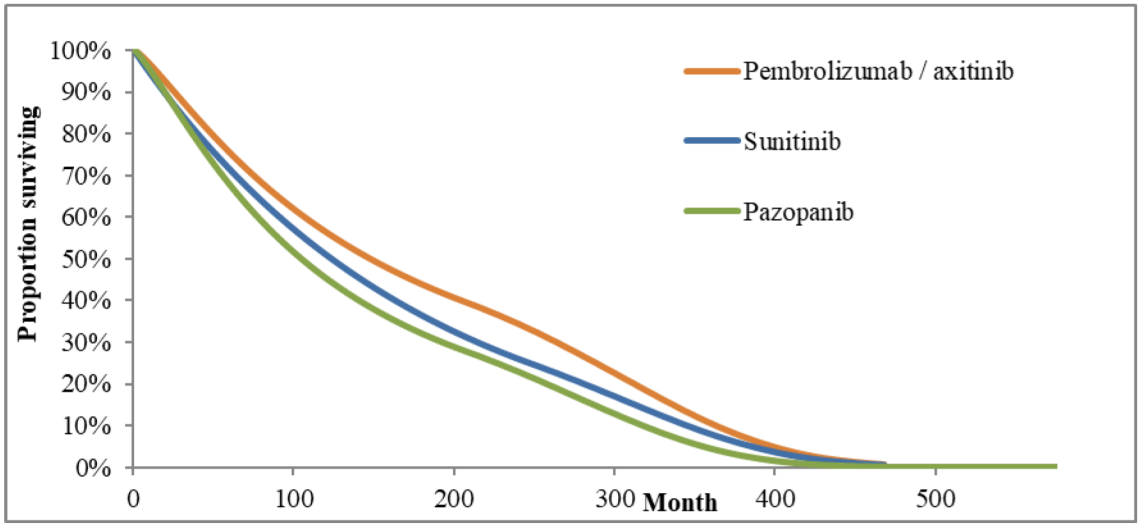


Rys. 9. Długoterminowa ekstrapolacja analizowanych terapii — OS.

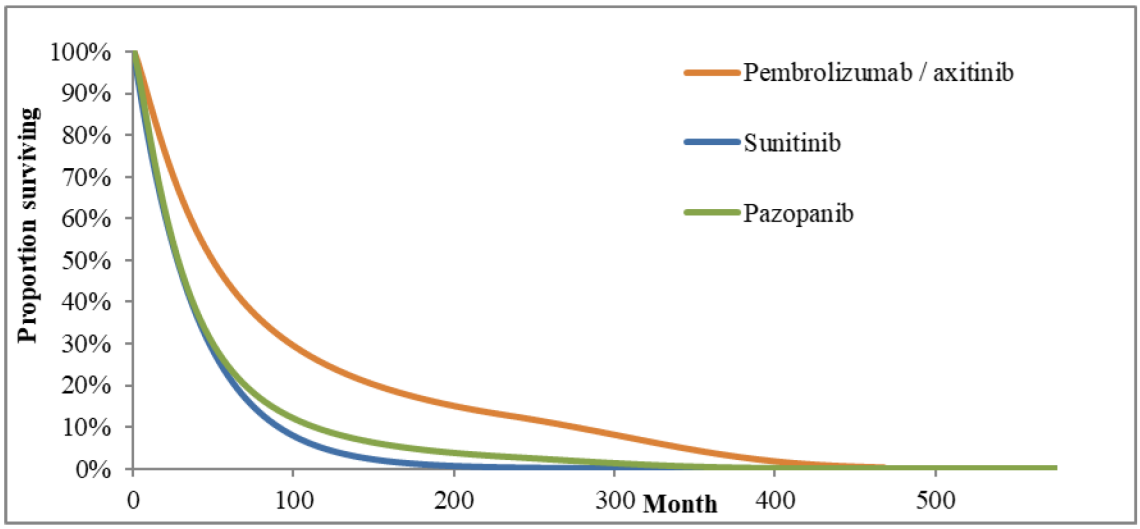
a. populacja ogólna



a. **populacja rokowania korzystnego wg skali IMDC**



b. **populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego wg IMDC**



2.3.3 Częstość występowania oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem oraz monoterapii sunitynibem zaczerpnięto z badania KEYNOTE-426. W przypadku drugiego z uwzględnionych komparatorów — pazopanibu — częstość występowania zdarzeń niepożądanych uzyskano z badania COMPARZ, zidentyfikowanego w ramach systematycznego przeglądu literatury analizy klinicznej [AKL Keytruda 2020]. Rodzaj zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu został oparty na częstości oraz ciężkości raportowanych zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów w co najmniej jednym z uwzględnionych schematów terapeutycznych pierwszej linii leczenia RCC, gdyż przyjęto, że to tego typu działania istotnie wpływają na koszty oraz jakość życia. Model domyślnie uwzględnia zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny, jak również umożliwia uwzględnienie jedynie

działań niepożądanych (zdarzenia niepożądane odnośnie do których zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy miedzy zastosowanym produktem a tym zdarzeniem) jako podejścia alternatywnego.

W Tab. 10 przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych w czasie stosowania poszczególnych terapii lekowych. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie zaczerpnięto z badania KEYNOTE-426 — przy zastosowaniu zbiorczych danych z dwóch analizowanych schematów leczenia (pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oraz sunitynibu). Ten średni czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zastosowano w modelu do oszacowania czasu trwania dekrementu użyteczności tych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stosowanego leczenia I rzutu.

Koszty oraz dekrementy użyteczności każdego zdarzenia niepożądanego uwzględniono w modelu jednorazowo, na początku pierwszego cyklu. Pozostałe informacje dotyczące kosztów oraz dekrementu użyteczności zdarzeń niepożądanych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 2.5.4 i 2.4.3.

Tab. 10. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Rodzaj zdarzenia	Częstość zdarzeń niepożądanych			Częstość działań niepożądanych	
	PEM+AXI	SUN	PAZ	PEM+AXI	SUN
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13,3%	3,1%	17,3%	12,1%	2,6%
zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	7,0%	2,4%	12,5%	6,8%	1,6%
zmniejszony apetyt	2,8%	0,7%	1,4%	2,1%	0,5%
biegunka	9,1%	4,7%	8,8%	7,2%	4,5%
zmęczenie	2,8%	6,6%	10,6%	2,3%	4,9%
hiperglikemia	2,3%	0,5%	5,1%	1,4%	0,0%
nadciśnienie tętnicze	22,1%	19,3%	14,8%	21,2%	18,4%
hiponatremia	2,3%	2,6%	7,4%	1,2%	1,9%
zwiększenie poziomu lipazy	0,5%	0,5%	0,0%	0,5%	0,5%
limfocytopenia	0,2%	0,5%	5,2%	0,2%	0,2%
neutropenia	0,2%	6,6%	4,5%	0,2%	6,6%
zmniejszenie liczby neutrofili	0,2%	6,8%	0,0%	0,2%	6,8%
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	5,1%	3,8%	5,8%	5,1%	3,5%
zmniejszona liczba płytek krwi	0,2%	7,3%	0,0%	0,2%	7,3%
białkomocz	2,8%	1,4%	4,2%	2,6%	1,4%
zapalenie jamy ustnej	0,7%	2,1%	0,7%	0,7%	2,1%
trombocytopenia	0,0%	5,9%	3,6%	0,0%	5,2%

AXI — aksytynib; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; SUN — sunitynib.

2.4 Użyteczności

Struktura modelu wymagała oszacowania użyteczności rozważanych stanów zdrowia. Tę parametryzację wykonano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniu KEYNOTE-426, a także źródła literaturowe. Użyteczności w modelu zostały uwzględnione na dwa sposoby: według stanów zdrowia oraz w zależności od czasu do zgonu.

2.4.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu

Użyteczności w każdym cyklu modelu są powiązane z różnymi kategoriami czasu do zgonu (tj. <30, 30-89, 90-179, 180-359, ≥360 dni do zgonu). Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach czasu do zgonu był uzależniony od modelowanego OS dla poszczególnych terapii leczenia RCC. Niniejsze podejście do definiowania stanów zdrowia na podstawie czasu do zgonu odzwierciedla spadek jakości życia chorych na raka w okresie przed zgonem. Mimo że takie podejście nie odzwierciedla zależności przyczynowo-skutkowych (to stan kliniczny wpływa na użyteczność stanu zdrowia i rokowanie), to nie jest to ograniczenie z punktu widzenia celu niniejszego opracowania, tj. określenia liczby QALY w zależności od stosowanego leczenia. Niniejsze modelowanie obejmuje wskaźniki czasu do zgonu oraz obecność lub brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia, jak również efekty losowe na poziomie pacjenta uwzględniające korelację miedzy powtarzanymi pomiarami tego samego pacjenta. W Tab. 11 przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Tab. 11. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu.

Czas do zgonu, dni	Użyteczności	
	Wartość	Błąd standardowy
0-29	[redacted]	[redacted]
30-89	[redacted]	[redacted]
90-179	[redacted]	[redacted]
180-359	[redacted]	[redacted]
≥360	[redacted]	[redacted]

2.4.2 Użyteczności według stanów zdrowia

W niniejszym podejściu użyteczności były powiązane ze statusem progresji choroby pacjenta (tj. choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby). Stan bez progresji choroby był dodatkowy różnicowany w zależności od uzyskania całkowitej (CR, ang. *complete response*) lub częściowej odpowiedzi (PR, ang. *partial response*) w celu uwzględnienia różnic w profilu odpowiedzi leczenia, które mogą nie zostać w pełni ujęte przez sam PFS. Wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji testowano zarówno z rozwarstwieniem, jak i bez, na podstawie najlepszej ogólnej odpowiedzi.

Użyteczności stanu bez progresji (bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi) autorzy oryginalnego modelu oszacowali za pomocą regresji liniowej w modelu efektów mieszanych przy użyciu danych z powtarzanych pomiarów z wizyt pacjentów, dla których oba stany zdrowia (zdefiniowane zgodnie z kryteriami oceny RECIST V1.1) oraz EQ-5D-3L były do-

stępne. Model obejmował losowe efekty na poziomie pacjenta i wskaźniki dla równoczesnego stanu zdrowia (choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby) oraz obecność lub brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia 3+. W modelu zebrano dla każdego schematu terapeutycznego leczenia pierwszej linii: odsetek pacjentów osiągających CR/PR jako najlepszą ogólną odpowiedź; oraz odsetek pacjentów osiągających najlepszą ogólną odpowiedź (odpowiedzi całkowitej, częściowej lub stabilnej postaci choroby). Następnie obliczono ogólną użyteczność stanu bez progresji dla każdego leczenia pierwszego rzutu jako średnią ważoną użyteczności związanej z CR/PR lub stabilną chorobą, na podstawie odsetka pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią CR/PR wśród osób, które osiągnęły stabilną postać choroby lub lepszą odpowiedź. W modelu testowano również alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z wcześniejszych raportów *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [TA512, TA215].

Użyteczności stanu z progresją choroby oszacowano analogicznie do oszacowania użyteczności bez progresji (bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi) — wykorzystując dane z badania KEYNOTE-426 oraz w oparciu o ten sam model regresji. Alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięto również z raportów NICE. W niniejszym wariancie za autorami oryginalnego modelu wykorzystano użyteczności dla Wielkiej Brytanii (z uwagi na brak dostatecznie szczegółowych danych umożliwiających zastosowanie polskich zestawów użyteczności) (por. Tab. 12).

Tab. 12. Wartości użyteczności według stanów zdrowia.

Stan	Użyteczności		Źródło danych
	Wartość	Błąd standardowy	
bez progresji choroby, PR/CR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
bez progresji choroby, SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
postępująca postać choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* z różnicowaniem najlepszej ogólnej odpowiedzi
† bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi
b.d. — brak danych; CR — odpowiedź całkowita; PR — odpowiedź częściowa; SD — stabilna postać choroby.

Dodatkowo oszacowano wartości użyteczności powiązanych zarówno ze stanem zdrowia (tj. choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby), jak i rodzajem leczenia pierwszej linii RCC (tj. pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs. sunitynib). W tym podejściu, wartości użyteczności oszacowano za pomocą analizy regresji z powtarzanymi pomia-

rami danych EQ-5D-3L na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-426, jednocześnie różnicując je według leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub sunitynibem. Podejście to pozwala na zróżnicowanie użyteczności w zależności od stosowanego leczenia (np. z powodu różnic w profilu odpowiedzi), co może nie zostać w pełni uwzględnione przy rozważaniu użyteczności stanu zdrowia u wszystkich pacjentów równocześnie. Analiza regresji kontrolowana pod kątem obecności lub braku jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ oraz dekrementem użyteczności związanym z prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych zostały zastosowane oddzielnie w modelu (patrz rozdz. 2.4.3). Podsumowanie wartości niniejszych użyteczności przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Wartości użyteczności według stanów zdrowia w zależności od terapii.

Stan	Pembrolizumab + aksytynib		Sunitynib	
	Użyteczności	Błąd standardowy	Użyteczności	Błąd standardowy
bez progresji choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
postępująca postać choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku terapii pazopanibem założono, że wartości użyteczności stanu bez progresji choroby oraz progresji choroby są równe tym oszacowanym dla sunitynibu.

2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Wpływ działań niepożądanych na jakość życia związaną ze zdrowiem uwzględniono w modelu przez przypisanie dekrementu użyteczności dla każdego zdarzenia, korygowanego następnie o czas trwania zdarzenia i odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia. Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3+ został oszacowany na podstawie analiz regresji danych EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-426. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Dekrement użyteczności oszacowano dla każdego zestawu użyteczności w oparciu o te same modele co dany zestaw użyteczności (por. Tab. 14).

Tab. 14. Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

Sposób analizy użyteczności	Dekrement użyteczności	
	Wartość	Błąd standardowy
czas do zgonu	[redacted]	[redacted]
według stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]
według stanów zdrowia w zależności od terapii	[redacted]	[redacted]

2.5 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowa-

nego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia kolejnymi linii terapeutycznymi. Założono, że po objęciu refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach nowo utworzonego programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące dla istniejącego programu lekowego leczenia RCC.

2.5.1 Koszt substancji

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib) uwzględniono również koszty leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC. W kolejnych liniach terapii stosowane są następujące substancje czynne:

- aksytynib,
- kabozantynib,
- ewerolimus,
- niwolumab.

Wszystkie te substancje finansowane są w ramach programu lekowego (B.10), zatem koszty ich podania oraz diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.5.2 oraz 2.5.3.

Koszty pojedynczych opakowań uwzględnionych leków dla wersji bez RSS ustalono na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania wnioskowanej terapii ponoszony przez płatnika, uwzględniający RSS. Aby zapewnić porównywalność dla wyceny kosztów leków uwzględnionych w niniejszej analizie substancji, dla nich także wykorzystano ceny efektywne, obliczone na podstawie raportów NFZ o wartości refundacji w 2019 r. [dane NFZ 2019]. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań (por. rozdz. 10). W przypadku gdy sprzedaż opakowań danej prezentacji leku w okresie raportowania NFZ była zerowa jako cenę efektywną podawano cenę z obwieszczenia MZ.

Tab. 15. Koszty opakowań leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Opakowanie	Poziom odpłatności	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS, PLN
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	bezpłatny	[redacted]	[redacted]
Inlyta, tabl. powl., 1 mg	bezpłatny	3 620,86	2 022,71
Inlyta, tabl. powl., 5 mg	bezpłatny	18 098,64	10 112,89
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	bezpłatny	31 933,44	14 219,94
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	bezpłatny	31 933,44	14 073,68
Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	bezpłatny	31 933,44	13 970,98

Opakowanie	Poziom odpłatności	Wersja bez RSS, PLN	Wersja z RSS, PLN
Afinitor, tabl., 10 mg	bezpłatny	8 505,00	10 228,32
Afinitor, tabl., 5 mg	bezpłatny	4 252,50	6 741,74
Everolimus Accord, tabl., 10 mg	bezpłatny	8 505,00	8 505,00
Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	bezpłatny	2 126,25	2 126,25
Everolimus Accord, tabl., 5 mg	bezpłatny	4 252,50	4 252,50
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	bezpłatny	5 148,36	5 148,36
Everolimus Stada, tabl., 10 mg	bezpłatny	15 445,08	15 445,08
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	bezpłatny	2 574,18	2 574,18
Everolimus Stada, tabl., 5 mg	bezpłatny	7 722,54	7 722,54
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	bezpłatny	6 708,30	4 024,79
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	bezpłatny	2 683,32	1 609,99
Votrient, tabl. powl., 200 mg	bezpłatny	3 129,84	2 016,85
Votrient, tabl. powl., 200 mg	bezpłatny	9 389,52	6 118,64
Votrient, tabl. powl., 400 mg	bezpłatny	6 259,68	4 079,18
Votrient, tabl. powl., 400 mg	bezpłatny	12 519,36	8 156,94
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	bezpłatny	5 327,01	2 931,55
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	bezpłatny	10 654,02	5 862,64
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	bezpłatny	21 308,04	11 844,53

PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.

W Tab. 16 zestawiono uśredniony koszt dawki (ważony ilością sprzedanych opakowań w 2019 r według danych NFZ) leków uwzględnionych w niniejszej analizie dla dwóch wersji cenowych: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 16. Uśredniony koszt dawki leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Wielkość dawki, mg	Koszt w wersji bez RSS, PLN	Koszt w wersji z RSS, PLN
pembrolizumab	100	[redacted]	[redacted]
aksytynib	5	323,24	180,59
sunitynib	50	761,00	420,33
kabozantynib	60	1 531,54	675,18
niwolumab	40	2 683,32	1 609,94
pazopanib	400	208,66	135,63
ewerolimus	5	141,75	186,37

PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.

Na podstawie danych z badania ankietowego, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, określono strukturę leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu (por. Tab. 17). Udziały te oszacowano jako średnią z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych. [redacted]

[redacted]

Tab. 17. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane ankietowe.

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	pembrolizumab+aksytynib	sunitynib	pazopanib
aksytynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
kabozantynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ewerolimus	[redacted]	[redacted]	[redacted]
niwolumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pazopanib	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.2 Koszt podania leków w ramach programu

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni rozważanymi w analizie terapiami w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki (w tym pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem) otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej i stosują je w warunkach domowych. Raz na miesiąc następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu". Ponadto w przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leków (pembrolizumab w leczeniu skojarzonym oraz niwolumab) odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego". Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ].

Tab. 18. Koszty podania leków.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,00	108,16
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,00	486,72

pkt — liczba punktów; PLN — polski złoty.

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Zapis badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)" oraz w ramach projektu programu lekowego „Leczenie raka nerki pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem (ICD-10; C-64)" jest niemal identyczny (por. rozdz. 8 BIA Keytruda 2020 [BIA Keytruda 2020]). Z tego

względu koszty badań diagnostycznych wykonywanych w ramach porównywanych terapii pominięto w niniejszej analizie minimalizacji kosztów, jako nieróżnicujące te te-rapie.

2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej,
- zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej,
- zmniejszony apetyt,
- biegunka,
- zmęczenie,
- hiperglikemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- hiponatremia,
- zwiększenie poziomu lipazy,
- limfocytopenia,
- neutropenia,
- zmniejszenie liczby neutrofili,
- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej,
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- białkomocz,
- zapalenie jamy ustnej,
- trombocytopenia / małopłytkowość.

2.5.4.1 Koszty związane z leczeniem biegunki i neutropenii

Koszty związane z wystąpieniem biegunki i neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, w której szacowano koszty z perspektywy NFZ [Ługowska 2012]. Przy czym w niniejszej analizie jako koszt leczenia neutropenii uwzględniono koszt samej farmakoterapii (diagnostyka niniejszego zdarzenia niepożądanego odbywa się w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym). W związku z tym, że dane z publikacji pochodzą z 2012 roku, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2019 [GUS] (por. Tab. 61). Koszt leczenia biegunki oraz neutropenii z perspektywy NFZ przyjęto odpowiednio jako 1 941,20 PLN oraz 3 141,43 PLN.

Tab. 19. Koszt leczenia biegunki i neutropenii.

Rodzaj zdarzenia	Ługowska 2012, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
biegunka	2 860,00	3 141,43

Rodzaj zdarzenia	Ługowska 2012, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
neutropenia	1 767,29	1 941,20

PLN — polski złoty.

2.5.4.2 Koszty związane z leczeniem hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenia jamy ustnej

W przypadku leczenia hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zapalenia jamy ustnej przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ — tekst ujednolicony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 65,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 20).

Tab. 20. Koszt leczenia hiperglikemii.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
hiperglikemia	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej				
zapalenie jamy ustnej				

PLN — polski złoty.

2.5.4.3 Koszty związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego

Koszty związane z leczeniem nadciśnienie tętniczego oszacowano na podstawie publikacji Paczkowska 2014, w której średni całkowity koszt farmakoterapii leczenia nadciśnienia tętniczego w 2010 r. w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na 655,16 PLN [Paczkowska 2014]. W niniejszej analizie jako koszt leczenia nadciśnienia tętniczego uwzględniono koszt samej farmakoterapii (konsultacje lekarskie oraz badania laboratoryjne i diagnostyczne niniejszego zdarzenia niepożądanego odbywa się w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym).

Tab. 21. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.

Rodzaj zdarzenia	Paczkowska 2014, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
nadciśnienie tętnicze	655,16	776,08

PLN — polski złoty.

2.5.4.4 Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy

Jako koszt związany z wystąpieniem zwiększonym poziomem lipazy przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ — tekst ujednolicony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna

opieka specjalistyczna [DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 33,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 22. Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
zwiększony poziom lipazy	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00

PLN — polski złoty.

2.5.4.5 Koszt pozostałych działań niepożądanych

W analizie przyjęto, że zdarzenia niepożądane, takie jak zmniejszony apetyt oraz zmęczenie, nie generują dodatkowych kosztów. Ponadto, przyjęto, że pozostałe zdarzenia niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i również nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym (por. Tab. 23 i Tab. 24).

Tab. 23. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności Analiza kosztów-efektywności
Model ekonomiczny	PSM 3 stany zdrowia długość cyklu: 1 tydzień
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny + pacjent
Horyzont czasowy	39 lat
RSS	2 warianty (z/bez uwzględnienia RSS)
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty
Korekta połowy cyklu	uwzględniono
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY

PLN — polski złoty; PSM — *partitioned survival model*; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 24. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Parametry populacyjne (rozdz. 2.3.1)			
Wiek, lata (SD)		61,5 (10,4)	KEYNOTE-426
Odsetek kobiet, %		26,5%	KEYNOTE-426
Masa ciała, kg (SD)		81,7 (17,8)	KEYNOTE-426
Efektywność interwencji (rozdz. 2.3.2)			
Krzywe PFS	PEM+AXI	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	SUN	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	PAZ	populacja ogólna: HR=1,52; 95% CI=(1,19; 1,94) populacja rokowania korzystnego: HR=1,58; 95% CI=(0,94; 2,67) populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego: HR=1,85; 95% CI=(1,19; 1,94)	na podstawie porównania pośredniego za autorami modelu oryginalnego
Krzywe OS	PEM+AXI	krzywa KM ekstrapolowana funkcją loglogistyczną	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	SUN	krzywa KM ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	PAZ	populacja ogólna: HR=1,73; 95% CI=(1,21; 2,50) populacja rokowania korzystnego: HR=1,38; 95% CI=(0,49; 3,77) populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego: HR=1,57; 95% CI=(1,21; 2,50)	na podstawie porównania pośredniego za autorami modelu oryginalnego
Krzywa czasu trwania terapii			
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie zdarzeń niepożądanych/występowanie działań niepożądanych (rozdz. 2.3.3)			
PEM+AXI	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13,3%/12,1%	KEYNOTE-426
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	7,0%/6,8%	KEYNOTE-426
	zmniejszony apetyt	2,8%/2,1%	KEYNOTE-426

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	biegunka	9,1%/7,2%	KEYNOTE-426
	zmęczenie	2,8%/2,3%	KEYNOTE-426
	hiperglikemia	2,3%/1,4%	KEYNOTE-426
	nadciśnienie tętnicze	22,1%/21,2%	KEYNOTE-426
	hiponatremia	2,3%/1,2%	KEYNOTE-426
	zwiększenie poziomu lipazy	0,5%/0,5%	KEYNOTE-426
	limfocytopenia	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	neutropenia	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	zmniejszenie liczby neutrofili	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	5,1%/5,1%	KEYNOTE-426
	zmniejszona liczba płytek krwi	0,2%/0,2%	KEYNOTE-426
	białkomocz	2,8%/2,6%	KEYNOTE-426
	zapalenie jamy ustnej	0,7%/0,7%	KEYNOTE-426
	trombocytopenia	0,0%/0,0%	KEYNOTE-426
SUN	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	3,1%/2,6%	KEYNOTE-426
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	2,4%/1,6%	KEYNOTE-426
	zmniejszony apetyt	0,7%/0,5%	KEYNOTE-426
	biegunka	4,7%/4,5%	KEYNOTE-426
	zmęczenie	6,6%/4,9%	KEYNOTE-426
	hiperglikemia	0,5%/0,0%	KEYNOTE-426
	nadciśnienie tętnicze	19,3%/18,4%	KEYNOTE-426
	hiponatremia	2,6%/1,9%	KEYNOTE-426
	zwiększenie poziomu lipazy	0,5%/0,5%	KEYNOTE-426
	limfocytopenia	0,5%/0,2%	KEYNOTE-426
	neutropenia	6,6%/6,6%	KEYNOTE-426
	zmniejszenie liczby neutrofili	6,8%/6,8%	KEYNOTE-426
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	3,8%/3,5%	KEYNOTE-426
	zmniejszona liczba płytek krwi	7,3%/7,3%	KEYNOTE-426
	białkomocz	1,4%/1,4%	KEYNOTE-426
	zapalenie jamy ustnej	2,1%/2,1%	KEYNOTE-426
	trombocytopenia	5,9%/5,2%	KEYNOTE-426
PAZ	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	17,3%	COMPARZ
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	12,5%	COMPARZ
	zmniejszony apetyt	1,4%	COMPARZ
	biegunka	8,8%	COMPARZ

Parametr			Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	zmęczenie		10,6%	COMPARZ
	hiperglikemia		5,1%	COMPARZ
	nadciśnienie tętnicze		14,8%	COMPARZ
	hiponatremia		7,4%	COMPARZ
	zwiększenie poziomu lipazy		0,0%	COMPARZ
	limfocytopenia		5,2%	COMPARZ
	neutropenia		4,5%	COMPARZ
	zmniejszenie liczby neutrofili		0,0%	COMPARZ
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej		5,8%	COMPARZ
	zmniejszona liczba płytek krwi		0,0%	COMPARZ
	białkomocz		4,2%	COMPARZ
	zapalenie jamy ustnej		0,7%	COMPARZ
	trombocytopenia		3,6%	COMPARZ
Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozdz. 2.5.1)				
Dawka leku, mg		pembrolizumab	100	ChPL Keytruda
		aksytynib	5	ChPL Inlyta
		kabozantynib	50	ChPL Cabometyx
		ewerolimus	60	ChPL Afinitor
		niwolumab	40	ChPL Opdivo
		pazopanib	400	ChPL Votrient
		sunitynib	5	ChPL Sutent
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię PEM+AXI w I linii)		aksytynib	[redacted]	dane ankietowe
		kabozantynib	[redacted]	dane ankietowe
		ewerolimus	[redacted]	dane ankietowe
		niwolumab	[redacted]	dane ankietowe
		pazopanib	[redacted]	dane ankietowe
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię SUN w I linii)		aksytynib	[redacted]	dane ankietowe
		kabozantynib	[redacted]	dane ankietowe
		ewerolimus	[redacted]	dane ankietowe
		niwolumab	[redacted]	dane ankietowe
		pazopanib	[redacted]	dane ankietowe
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię PAZ w I linii)		aksytynib	[redacted]	dane ankietowe
		kabozantynib	[redacted]	dane ankietowe
		ewerolimus	[redacted]	dane ankietowe
		niwolumab	[redacted]	dane ankietowe
		pazopanib	[redacted]	dane ankietowe
Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 2.4)				
		0-29	[redacted]	[redacted]
		30-89	[redacted]	[redacted]

Parametr			Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Użyteczności w zależności od czasu do zgonu w dniach, wartość (błąd standardowy)		90-179	[redacted]	[redacted]
		180-359	[redacted]	[redacted]
		≥360	[redacted]	[redacted]
Użyteczności według stanów zdrowia, wartość (błąd standardowy)	bez progresji choroby, PR/CR		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
	bez progresji choroby, stabilna postać choroby		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
	postępująca postać choroby		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
Użyteczności według stanów zdrowia w zależności od terapii, wartość (błąd standardowy)	PEM+AXI	bez progresji choroby	[redacted]	[redacted]
		postępująca postać choroby	[redacted]	[redacted]
	SUN	bez progresji choroby	[redacted]	[redacted]
		postępująca postać choroby	[redacted]	[redacted]
Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, wartość (błąd standardowy)	czas do zgonu		[redacted]	[redacted]
	według stanów zdrowia		[redacted]	[redacted]
	według stanów zdrowia w zależności od terapii		[redacted]	[redacted]
Parametry dotyczące kosztów (rozdz. 2.5)				
Cena hurtowa brutto za opakowanie PEM, PLN	bez RSS		[redacted]	Obwieszczenie MZ
	z RSS		[redacted]	Zamawiający
Uśredniony koszt dawki leków, bez RSS / z RSS, PLN	aksytynib		323,24/180,59	Obwieszczenie MZ/DGL
	sunitynib		761/420,33	Obwieszczenie MZ/DGL
	kabozantynib		1 531,54/675,18	Obwieszczenie MZ/DGL
	niwolumab		2 683,32/1 609,94	Obwieszczenie MZ/DGL
	pazopanib		208,66/135,63	Obwieszczenie MZ/DGL
	ewerolimus		141,75/186,37	Obwieszczenie MZ/DGL

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ
	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	zarządzenie Prezesa NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	biegunka	3 141,43	Ługowska 2012
	neutropenia	1 941,20	Ługowska 2012
	hiperglikemia	65,00	DSOZ
	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	65,00	DSOZ
	zapalenie jamy ustnej	65,00	DSOZ
	nadciśnienie tętnicze	776,08	Paczkowska 2014
	zwiększony poziom lipazy	33,00	DSOZ

* z różnicowaniem najlepszej ogólnej odpowiedzi
† bez różnicowania według najlepszej ogólnej odpowiedzi
AXI — aksytynib; b.d. — brak danych; CI — przedział ufności; CR — odpowiedź całkowita; HR — iloraz ryzyka; KM — Kaplana-Meiera; MZ — Minister Zdrowia; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowoa; OS —przeżycie całkowite; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PFS — przeżycie wolne od progresji choroby; PLN — polski złoty; PR — odpowiedź częściowa; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; SD — odchylenie standardowe, SUN — sunitynib.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

2.7.1.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.7.1.2 Scenariusz B

W Scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ opcjonalnych zestaw użyteczności na ostateczny wynik. W niniejszym scenariuszu wykorzystano wartości użyteczności według stanów zdrowia (powiązanych wyłącznie ze stanem zdrowia — scenariusz B1; oraz powiązanych zarówno ze stanem zdrowia, jak i rodzajem leczenia pierwszej linii RCC — scenariusz B2) (por. 2.4.2).

2.7.1.3 Scenariusz C

W Scenariuszu C analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany struktury leków stosowanych w II linii leczenia RCC po niepowodzeniu terapii I rzutu na wyniki analizy. W tym celu wykorzystano strukturę leków stosowanych w II linii oszacowana na podstawie badań klinicznych (por. Tab. 25). Analizowaną strukturę przyjęto za autorami oryginalnego modelu: dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oszacowaną na podstawie badania KEYNOTE-426, natomiast dla pazopanibu oszacowaną na podstawie badania Motzer 2013 (założoną strukturę analogiczną jak dla pacjentów leczonych tivozanibem).

Tab. 25. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane z badań klinicznych.

Rodzaj terapii II rzutu	Terapia I rzutu		
	pembrolizumab+aksytynib	sunitynib	pazopanib
aksytynib	14,8%	24,2%	55,7%
kabozantynib	69,9%	19,0%	0,0%
ewerolimus	14,8%	7,8%	49,5%
niwolumab	16,9%	76,2%	0,0%
pazopanib	0,0%	0,0%	0,0%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KEYNOTE-426, Motzer 2013

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano empiryczny rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Przeprowadzono PSA w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1 000 takich symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Niepewność szacunków parametrów PFS, OS i czasu trwania leczenia ToT (ang. *time on treatment*) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem i sunitynibu przedstawiono za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych (lub jednoczynnikowych normalnych dla parametrów wykładniczych), ponieważ rozkład ten najlepiej opisuje rozkład próbkowania średniej dla wielu zmiennych. Oparte na metaanalizie sieciowej wyniki HR dla PFS i OS dla pazopanibu w porównaniu z terapią skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem były opisane rozkładem logarytmiczno-normalnym; rozkład prawdopodobieństwa zwykle stosowany dla parametrów ilorazu ryzyka. Rozkłady gamma założono dla parametrów diagnostyki i monitorowania leczenia, podawania leków i parametrów kosztów zdarzeń niepożądanych, które mogą przyjmować jedynie wartości dodatnie. Dla względnych wielkości dawki zastosowano

rozkład normalny. Założono rozkłady beta dla użyteczności w zależności od czasu do zgonu, aby odzwierciedlić ich dopuszczalny zakres od zera do jednego. Przyjęte rozkłady są typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Gdy było to możliwe, błąd standardowy wybranego rozkładu uzyskano bezpośrednio z tego samego źródła danych co wartość średniej. Wobec braku danych na temat zmienności wokół wejściowych danych kosztowych przyjęto, że standardowe błędy dla tych parametrów są równe 20% wartości scenariusza podstawowego.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, tj. 147 024 PLN/QALY).

2.8 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację w celu upewnienia się, że obliczenia matematyczne zostały wykonane poprawnie i są zgodne ze specyfikacjami modelu. Model został również niezależnie oceniony przez zewnętrznych ekonomistów zdrowia, którzy dokonali oceny modelu z ogólnej perspektywy ekonomiki zdrowia, a także sprawdzili błędy implementacyjne.

Dodatkowo, poprawność modelu w wariancie podstawowym została oceniona poprzez porównanie modelowanych wyników skuteczności z oryginalnymi źródłami, z których zaczerpnięto dane wejściowe dotyczące skuteczności. W szczególności wykreślono krzywe dopasowania do PFS i OS dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem i sunitynibu wraz z odpowiadającymi im, zaobserwowanymi krzywymi Kaplana-Meiera dla PFS i OS, w celu sprawdzenia czy krzywe te pokrywają się w początkowym okresie (okresie trwania badania klinicznego).

Autorzy oryginalnego modelu dokonali również jego walidacji zewnętrznej. Ekstrapolację krzywej przeżycia porównano z danymi zewnętrznymi, które nie zostały wykorzystane w oszacowaniu danych wejściowych. Jak opisano w punkcie 5.3.1, zewnętrzne źródła literaturowe obejmowały dojrzałe dane PFS z wcześniej opublikowanych badań sunitynibu oraz dane OS z dużego badania przedłużonej fazy sunitynibu. Walidację ekstrapolacji przeżycia długoterminowego przeprowadzono również w drodze konsultacji z ekspertami klinicznymi, którzy ocenili wiarygodność różnych modeli parametrycznych PFS i OS dla terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem oraz dla sunitynibu.

Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, wykorzystując następujące podejście:

- podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
- zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

3 Wyniki

3.1 Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

3.1.1 Populacja ogólna

3.1.1.1 Analiza podstawowa

W Tab. 26 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji ogólnej dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS.

Tab. 26. Wyniki analizy podstawowej w populacji ogólnej — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej przedstawiono w Tab. 27 i Tab. 28.

Tab. 27. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

Tab. 28. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują [redacted], przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 147 024 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 10, wariant z RSS: Rys. 12), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 11, wariant z RSS: Rys. 13). [redacted]

Rys. 10. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS.

Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS.

Rys. 12. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja z RSS.

Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja z RSS.

3.1.2 Populacja rokowania korzystnego

3.1.2.1 Analiza podstawowa

W Tab. 29 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji rokowania korzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariacie uwzględniającym RSS.

Tab. 29. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego przedstawiono w Tab. 30 i Tab. 31.

Tab. 30. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

Tab. 31. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji korowania korzystnego wykazują [redacted], przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 147 024 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 14, wariant z RSS: Rys. 16), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 15, wariant z RSS: Rys. 17). [redacted]

Rys. 14. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 16. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS.

Rys. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS.

3.1.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

3.1.3.1 Analiza podstawowa

W Tab. 32 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS.

Tab. 32. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego przedstawiono w Tab. 33 i Tab. 34.

Tab. 33. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

Tab. 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN.

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.1.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują [redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 18, wariant z RSS: Rys. 20), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 19, wariant z RSS: Rys. 21). [redacted]

Rys. 18. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 20. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS.

Rys. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS.

3.2 Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

3.2.1 Populacja ogólna

3.2.1.1 Analiza podstawowa

W Tab. 35 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji ogólnej dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS.

Tab. 35. Wyniki analizy podstawowej w populacji ogólnej — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej przedstawiono w Tab. 36 i Tab. 37.

Tab. 36. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

Tab. 37. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują [redacted], przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 147 024 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 22, wariant z RSS: Rys. 24), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 23, wariant z RSS: Rys. 25). [redacted]

Rys. 22. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS.

Rys. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS.

Rys. 24. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja z RSS.

Rys. 25. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja z RSS.

3.2.2 Populacja rokowania korzystnego

3.2.2.1 Analiza podstawowa

W Tab. 38 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji rokowania korzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS.

Tab. 38. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego przedstawiono w Tab. 39 i Tab. 40.

Tab. 39. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

Tab. 40. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowani korzystnego wykazują [redacted], przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 147 024 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 26, wariant z RSS: Rys. 28), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 27, wariant z RSS: Rys. 29). [redacted]

Rys. 26. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 27. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 28. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS.

Rys. 29. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS.

3.2.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

3.2.3.1 Analiza podstawowa

W Tab. 41 przedstawiono wyniki uzyskane w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS.

Tab. 41. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego przedstawiono w Tab. 42 i Tab. 43.

Tab. 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

Tab. 43. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ.

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
Scenariusz A			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B1			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B2			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

3.2.3.3Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują [redacted], przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 147 024 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 30, wariant z RSS: Rys. 32Rys. 24), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 31, wariant z RSS: Rys. 33). [redacted]

Rys. 30. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 31. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS.

Rys. 32. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS.

Rys. 33. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS.

3.3 Ważone wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej

W niniejszej analizie wyliczono dodatkowo uśrednione wartości zarówno różnicy kosztów, jak i różnicy efektów (QALY/LY) dla skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem i analizowanych monoterapii. Następnie te uśrednione wartości odniesiono do siebie (tj. podzielono) i tym sposobem oszacowany ważony ICUR oraz ważony ICER. Wyliczeń dokonano przy założeniu, że zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdz. 2.2.4 analizy wpływu na budżet [BIA Keytruda 2020], [redacted] w leczeniu I linii jasnokomórkowego RCC.

3.3.1 Populacja ogólna

W Tab. 44 przedstawiono ważone wyniki uzyskane w populacji ogólnej dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

Tab. 44. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji ogólnej.

Kategoria	PEM+AXI vs SUN	PEM+AXI vs PAZ	PEM+AXI vs SUN/PAZ
Wariant bez RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.3.2 Populacja rokowania korzystnego

W Tab. 45 przedstawiono ważone wyniki uzyskane w populacji rokowania korzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

[redacted]

Tab. 45. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego.

Kategoria	PEM+AXI vs SUN	PEM+AXI vs PAZ	PEM+AXI vs SUN/PAZ
Wariant bez RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

3.3.3 Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W Tab. 46 przedstawiono ważone wyniki uzyskane w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną).

[redacted]

Tab. 46. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego.

Kategoria	PEM+AXI vs SUN	PEM+AXI vs PAZ	PEM+AXI vs SUN/PAZ
Wariant bez RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

4 Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie wyników analizy deterministycznej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną) z uwzględnieniem RSS dla populacji ogólnej i uwzględnionych subpopulacji (por. Tab. 47 i Tab. 48) oraz wyniki dodatkowej analizy ważonych wartości ICUR i ICER (por.).

Tab. 47. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej — PEM+AXI vs SUN — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEM+AXI	SUN	PEM+AXI vs SUN
populacja ogólna			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
subpopulacja pacjentów z korzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
subpopulacja pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; IMDC — *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

Tab. 48. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej — PEM+AXI vs PAZ — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEM+AXI	PAZ	PEM+AXI vs PAZ
populacja ogólna			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
subpopulacja pacjentów z korzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
subpopulacja pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; CUR — współczynnik kosztów-użyteczności; CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; IMDC — *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; LY — lata życia; n/d — nie dotyczy; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka.

Tab. 49. Podsumowanie wyników dodatkowej analizy— PEM+AXI vs SUN/PAZ — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEM+AXI vs SUN	PEM+AXI vs PAZ	PEM+AXI vs SUN/PAZ
populacja ogólna			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
subpopulacja pacjentów z korzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	PEM+AXI vs SUN	PEM+AXI vs PAZ	PEM+AXI vs SUN/PAZ
subpopulacja pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC			
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER, PLN/LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AXI — aksytynib; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PAZ — pazopanib; PEM — pembrolizumab; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; SUN — sunitynib.

5 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań typu *head-to-head* porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z pazopanibem w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym jasnokomórkowym zaawansowanym rakiem nerki. Niemniej porównanie wnioskowanej terapii z sunitynibem przeprowadzone zostało na podstawie badania bezpośredniego (*head-to-head*), w którym uzyskano istotne statystycznie wyniki w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną w populacji ogólnej oraz populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego. Ponadto, również wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, uzyskały istotność statystyczną i wskazują na wyższość wnioskowanej terapii skojarzonej nad pazopanibem w populacji ogólnej. W niniejszej analizie przyjęto parametryzację w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa za autorami oryginalnego modelu. Do parametryzacji części parametrów wykorzystano dane z porównań pośrednich. Wprawdzie porównania pośrednie mogą prowadzić do dużych błędów, ale zostało to uwzględnione w ramach PSA. Dla części parametrów przyjęto wartości na podstawie danych dla innych terapii pierwszej linii leczenia RCC, co zwiększa niepewność oszacowania.

Pewnym ograniczeniem jest także kwestia wyboru kolejnych terapii, w przypadku niepowodzenia leczenia terapią skojarzoną pembrolizumabem z aksytynibem lub komparatorami. W niniejszej analizie strukturę leków stosowanych w II linii leczenia RCC przyjęto w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Należy jednak podkreślić, że szacunki te oparte są tym samym na analizie danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, stanowią więc rzetelne przybliżenie rzeczywistości. Dodatkowo, zgodnie z wynikami ankiety, [redacted] stosujących wnioskowaną terapię w drugiej linii leczenia otrzymywać będzie terapię wiążącą się z najwyższymi kosztami wśród analizowanych terapii II rzutu (wpływa to na wzrost kosztów całkowitych i kosztów inkrementalnych, w związku z czym, z punktu widzenia wyników, jest podejściem konserwatywnym). Ponadto, wpływ niepewności niniejszego parametru testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Kolejnym ograniczeniem modelu była konieczność ekstrapolacji długoterminowego OS na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego. W oparciu o dopasowanie krzywej parametrycznej do danych OS, z grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem w badaniu KEYNOTE-426, dwie funkcje parametryczne dały wiarygodną klinicznie długoterminową ekstrapolację krzywej przeżycia całkowitego. Niepewność niniejszego parametru została uwzględniona w ramach PSA.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia dostępna była jedynie dla sunitynibu. Do oszacowania czasu trwania leczenia pazopanibem wykorzystano modelowaną krzywą PFS. Podejście to zostało uznane przez autorów oryginalnego modelu za zasadne, uwzględniając korelację pomiędzy PFS i ToT w obu ramionach w badaniu KEYNOTE-426.

[redacted]

[redacted]

6 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego w populacji ogólnej (tj. pacjentów z jasnokomórkowym RCC) oraz w subpopulacjach pacjentów z korzystnym oraz pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC. Oceny dokonano w porównani z dostępnymi i refundowanymi w Polsce komparatorami — sunitynibem oraz pazopanibem.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Analizę przeprowadzono w 39 letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywotniemu), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

[redacted]

Dodatkowo w niniejszej analizie wyliczono ważony ICUR (/ICER) dla uśrednionych wartości różnicy QALY (/LY) oraz uśrednionych wartości różnicy kosztów dla skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem i analizowanych monoterapii. [redacted]

Tab. 50. Zestawienie wyników ICUR i ICER analizowanych porównań dla wszystkich rozważanych populacji.

Technologia porównywana	Populacja	Wersja bez RSS		Wersja z RSS	
		ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LY
sunitynib	ogólna	[redacted]			
	rokowanie korzystne				
	rokowanie pośrednie/niekorzystne				
pazopanib	ogólna				
	rokowanie korzystne				
	rokowanie pośrednie/niekorzystne				
sunitynib/pazopanib*	ogólna				
	rokowanie korzystne				
	rokowanie pośrednie/niekorzystne				

* wyniki ważone udziałem poszczególnych technologii w rynku leków.
ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY — lata życia; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.

Uzyskane w analizie wyniki w populacji ogólnej [redacted]

[redacted] w odnalezionym opracowaniu ekonomicznym oceniającym terapie skojarzona pembrolizumabu z aksytynibem (por. Tab. 51) (analiza przeprowadzona w horyzoncie dożywotnim).

Tab. 51. Zestawienie wartości parametrów ICUR dla porównania z sunitynibem w odnalezionym opracowaniu.

Kraj	ICUR w walucie oryginalnej	ICUR, PLN/QALY	Źródło
Chiny	55 185 USD/QALY	214 509,61	Chen 2019
Polska	[redacted]		niniejsza analiza

* wg średniego kursu NBP z dnia 29.01.2020 r.: 1 USD = 3,8871 PLN.
ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — schemat podziału ryzyka; USD — dolar amerykański.

7 Wnioski końcowe

Badanie KEYNOTE-426 oraz porównanie pośrednie wskazują, że czas przeżycia bez progresji w populacji ogólnej jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do komparatorów, co w modelu ekonomicznym przekłada się na szacowany wzrost QALY. Wyniki badania KEYNOTE-426 wskazują również na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia bez progresji w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do sunitynibu. [redacted]

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych [Bae 2014].

Analiza wykazała, że leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z aksytynibem, [redacted]

[redacted]

8 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 52 i Tab. 53.

Tab. 52. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 27.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	3323
#2	lambrolizumab	3331
#3	Keytruda	3329
#4	MK-3475	3330
#5	SCH 900475	3323
#6	SCH900475	0
#7	SCH-900475	3323
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	3343
#9	Axitinib	940
#10	"Axitinib"[Mesh]	479
#11	AG 013736	945
#12	AG013736	947
#13	AG-013736	945
#14	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	952
#15	**#8 AND #14**	**29**

Tab. 53. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 27.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	1247
#2	lambrolizumab	7
#3	Keytruda	56
#4	MK-3475	223
#5	SCH 900475	3
#6	SCH900475	11
#7	SCH-900475	3
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	1254
#9	Axitinib	281
#10	"Axitinib"[Mesh]	70

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	AG 013736	40
#12	AG013736	2
#13	AG-013736	40
#14	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	284
#15	**#8 AND #14**	**17**

Włączono opracowana spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerki,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

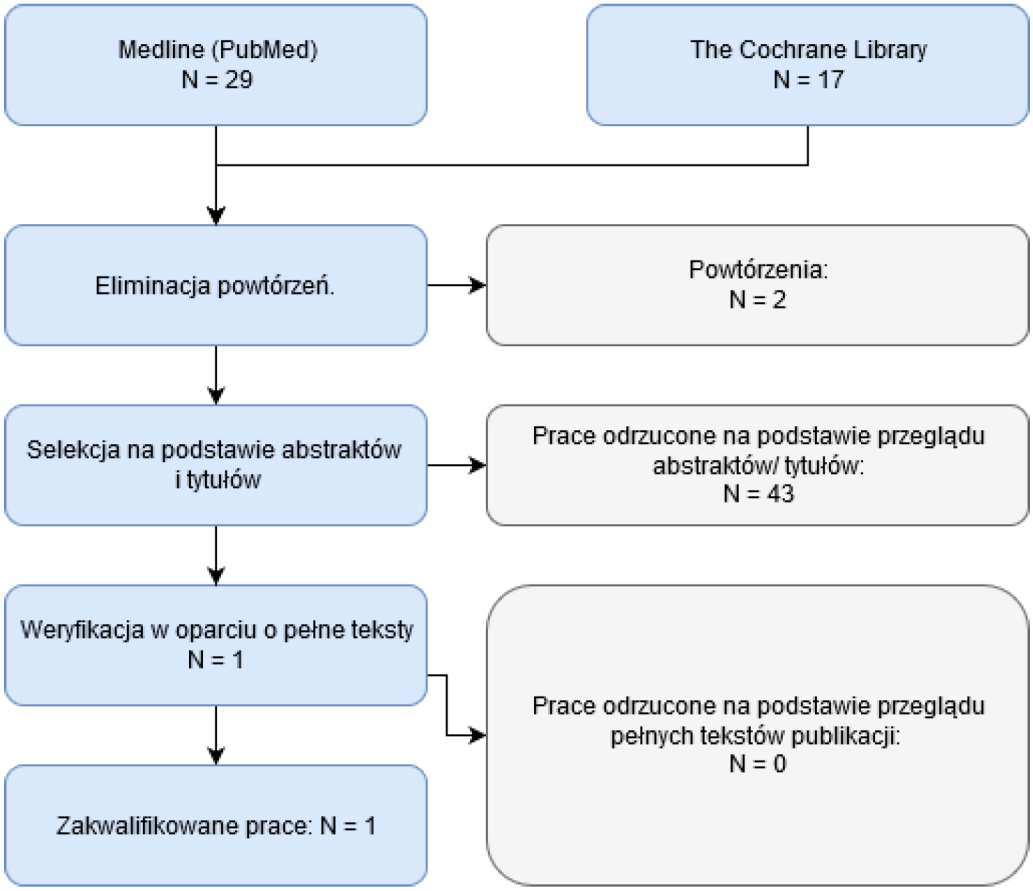
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 46 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano jedno opracowanie, którego pełny tekst poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnego tekstu publikacji, została ona włączona do analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę ekonomiczną. Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 54). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 34).

Rys. 34. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 54) do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 54. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Chen 2019	Chen J, Hu G, Chen Z, Wan X, Tan C, Zeng X, Cheng Z, Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China. Clin Drug Investig. 2109;39:931-938.

8.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

W opracowaniu Chen 2019, przedstawiono ocenę opłacalności stosowania skojarzenia PEM+AXI w porównaniu do SUN, jako leczenia pierwszego rzutu u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym RCC w Chinach.

Stany zdrowia ujęte w opracowaniu obejmowały chorobę bez progresji, chorobę postępującą i zgon. Na początku badania wszyscy pacjenci znajdowali się w stanie wolnym od progresji i byli leczeni skojarzeniem PEM+AXI lub SUN aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych. Badanie przeprowadzono w 6-tygodniowych cyklach w horyzoncie dożywotnim.

Analizę oparto na modelu Markova zaimplementowanym w programie TreeAge Pro 2019. Głównymi punktami końcowymi w badaniu były: koszt całkowity, koszt roku życia (LY), LY skorygowany o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER).

Ryzyko śmiertelności w dowolnym stanie oszacowano na podstawie krzywej OS Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-426. W modelu uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, które obejmowały koszty pierwszej i kolejnych linii terapii, koszty podawania leku, zarządzania zdarzeniami niepożądanymi, najlepszej opieki podtrzymującej i terminalnej.

Wyniki z opracowania Chen 2019 przedstawiono poniżej (por. Tab. 55).

Tab. 55. Wyniki z opracowania Chen 2019.

Punkt końcowy	PEM+AXI, USD	SUN, USD	Inkrement, USD
LY	6,201	3,739	2,461
QALY	4,184	2,534	1,650
Całkowity koszt	178 725	87 693	91 032
ICER			
		Per LY	36 985
		Per QALY	55 185

AXI — aksytynib; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, LY — lata życia, PEM — pembrolizumab; QALY — rok życia skorygowany o jakość, SUN — sunitynib; USD — dolar amerykański.

W odnalezionej analizie ekonomicznej terapię skojarzeniem PEM+AXI porównywano do terapii SUN. Analiza wykazała, że skojarzenie PEM+AXI prawdopodobnie nie będzie opłacalne w porównaniu do SUN u pacjentów z uprzednio nieleczonym zaawansowanym RCC.

9 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 28.01.2020 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 28.01.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Renal Cell Carcinoma	51148
#2	Advanced Renal-Cell Carcinoma	5690
#3	Kidney cancer	123771
#4	kidney carcinoma	64737
#5	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32284
#6	"Kidney Neoplasms"[Mesh]	73120
#7	Carcinoma, Renal Cell	51148
#8	Renal Cell Cancer	58939
#9	carcinoma, nephroid	51151
#10	RCC	14757
#11	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	4547949
#12	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	1106344
#13	(#11 AND #12)	199205
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #13)	202689
#15	(Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year")	27197
#16	**#14 AND #15**	**140**

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia w zaawansowanym raku nerki:
    - stabilna postać choroby,
    - postępująca postać choroby,
    - zgon.
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii w I linii (kolejne linie leczenia, terapia paliatywna, wspomagająca),
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z rakiem nerki..

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

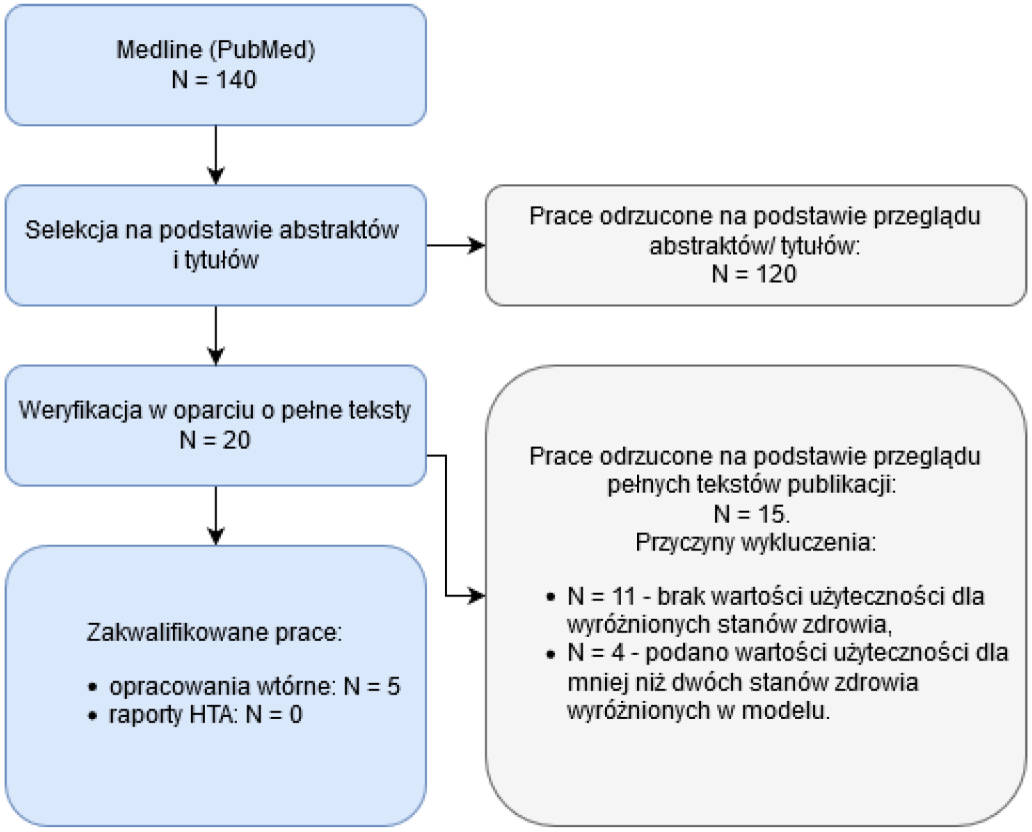
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 140 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 20 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 15 zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe pięć prac włączono do przeglądu. Wszystkie badania włączone do opracowania były opracowaniami wtórnymi. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 57. i Tab. 58.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 35)

Rys. 35. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 57) oraz wykluczonych (por. Tab. 58) z przeglądu użyteczności.

Tab. 57. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Chen 2019	Chen J, Hu G, Chen Z, Wan X, Tan C, Zeng X, Cheng Z, Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China. Clin Drug Investig 39, 931–938 (2019).
2.	Hoyle 2009	Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K.Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. Value Health. 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.
3.	Pruis 2019	Pruis SL, Aziz MIA, Pearce F, Tan MH, Wu DB, Ng K, Cost-Effectiveness Analysis of Sunitinib versus Interferon-Alfa for First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal cell carcinoma in Singapore. Int J Technol Assess Health Care. 2019 Jan;35(2):126-133.
4.	Raphael 2018	Raphael J, Sun Z, Bjarnason GA, Helou J, Sander B, Naimark DM(2)(6)Am J Clin Oncol. 2018 Dec;41(12):1235-1242. Nivolumab in the Treatment of Metastatic Renal cell carcinoma: A Cost-Utility Analysis.
5.	Wu 2018	Wu B, Zhang Q, Sun J, Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2018 Nov 20;6(1):124.

Tab. 58. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE, Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. PLoS One. 2017 Jun 21;12(6):e0175920. doi: 10.1371/journal.pone.0175920. eCollection 2017.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.
2.	Capri S, Porta C, Delea TE, Cost-effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal cell carcinoma from an Italian National Health Service Perspective. Clin Ther. 2017 Mar;39(3):567-580.e2.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.
3.	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E.Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-{alpha} as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1803-12.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
4.	Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers J, George S, Nathan S,-Grimm N, Rini B, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer R, Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial, Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):297-310.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
5.	Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ, Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. . J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3763-9.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
6.	De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, Sleijfer S, Kiemeney LALM(3), Oosterwijk E, Uyl-de Groot CA, Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first-and second-line treatments. PLoS One. 2017 May 22;12(5):e0177364. doi: 10.1371/journal.pone.0177364. eCollection 2017.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
7.	Delea TE, Amdahl J, Diaz J, Nakhaipour HR, Hackshaw MD Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Jan;21(1):46-54, 54a-b.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.
8.	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F.Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2018 Jan;22(6):1-278	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
9.	Nazha S, Tanguay S, Kapoor A, Jewett M, Kollmannsberger C, Wood L, Bjarnason GAG, Heng D, Soulières D, Reaume MN, Basappa N, Lévesque E, Dragomir A. Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal cell carcinoma in Canada using Real-world Evidence. Clin Drug Investig. 2018 Dec;38(12):1155-1165.	W badaniu przedstawiono użyteczność tylko dla jednego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowia.

10.	Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ, Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2008 Aug 20;26(24):3995-4000.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
11.	Rossi S, Klatte T, Stewart G, Quality of life outcomes in patients with localised renal cancer: a literature review. World Journal of Urology 2018.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
12.	Vourinen R, Paunu N. Turpeen T, Hujanen N, Reumano T, Jekunen A, Kataja V, Sintonen H, Purmonen T, Kellokumpu-Lehtinen P, Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects. ANTICANCER RESEARCH 39: 5559-5564 (2019)	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
13.	Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L, First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):491-496.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
14.	Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J, Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer. 2010 May 11;102(10):1456-60.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
15.	Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, Parasuraman S, Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. Pharmacoeconomics. 2010;28(7):577-84.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

9.3 Omówienie włączonych prac

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 59). Jedynie w kilku publikacjach wykorzystano preferowaną metodę pomiaru użyteczności — kwestionariusz EQ-5D. W pozostałych pracach metody pomiaru użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych nie zostały przedstawione przez autorów.

Tab. 59. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Chen 2019	**Populacja**: Analiza ekonomiczna porównująca opłacalność stosowania skojarzenia PEM + AXI w porównaniu do SUN w populacji wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym RCC w Chinach. **Metoda pomiaru użyteczności**: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych sta-	Choroba bez progresji: 0,73 (0,58 - 0,88) Progresja choroby: 0,66 (0,53 - 0,79)	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i chorobę postępującą.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
	nów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.		
Pruis 2019	**Populacja**: Analiza ekonomiczna porównująca opłacalność SUN w porównaniu z INF-α w leczeniu zaawansowanego i / lub przerzutowego RCC w Singapurze. **Metoda pomiaru użyteczności**: kwestionariusz EQ-5D.	Choroba bez progresji: 0,721 (w ramieniu SUN), 0,715 (w ramieniu INF-α) Progresja choroby: 0,631 (w obu ramionach)	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i chorobę postępującą.
Wu 2018	**Populacja**: Analiza ekonomiczna porównująca opłacalność niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerki z perspektywy płatników z regionów o wysokim i średnim dochodzie. **Metoda pomiaru użyteczności**: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.	Choroba bez progresji: 0,78 (0,71-0,849) Progresja choroby: 0,66 (0,45-0,823)	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i chorobę postępującą.
Raphael 2018	**Populacja**: Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność niwolumabu w leczeniu mRCC w Kanadzie. **Metoda pomiaru użyteczności**: kwestionariusz EQ-5D	Choroba bez progresji: 0,78 (0,65-0,887) (w ramieniu niwolumab), 0,78 (0,65-0,887) (w ramieniu ewerolimus) Progresja choroby: 0,67 (0,5-0,806) (w ramieniu niwolumab), 0,67 (0,5-0,806) (w ramieniu ewerolimus)	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i chorobę postępującą.
Hoyle 2010	**Populacja**: Analiza ekonomiczna porównująca temsirolimus z INF—α w leczeniu I linii RCC z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytani. **Metoda pomiaru użyteczności**: wartości użyteczności raportowane w Wyeth 2008, kwestionariusz EQ-5D	Choroba bez progresji: 0,60 (w ramieniu temsirolimus) Progresja choroby: 0,45 (w ramieniu temsirolimus)	Wartości dotyczą pacjentów w grupie niekorzystnego ryzyka RCC. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i chorobę postępującą.

AXI — aksytynib, EQ-5D — kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, INF-α — interferon-alfa, PAZ — pazopanib, PEM — pembrolizumab, RCC — rak nerki, SUN —sunitynib.

10 Aneks 3. Dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2019 r.

Tab. 60. Wartość kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2019 r. — dane NFZ.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN
pembrolizumab	Keytruda	100	05901549325126	1 868,96	12 953 231,92	[redacted]	[redacted]
	Keytruda	50	05901549325003	664,57	2 305 258,42	[redacted]	[redacted]
axitinib	Inlyta	1	05909991004439	276,30	558 882,94	[redacted]	2 022,71
	Inlyta	5	05909991004460	283,48	2 866 823,64	[redacted]	10 112,89
kabozantinib	Cabometyx	20	03582186003947	44,80	637 053,30	[redacted]	14 219,94
	Cabometyx	40	03582186003954	97,40	1 370 776,91	[redacted]	14 073,68
	Cabometyx	60	03582186003961	172,97	2 416 513,04	[redacted]	13 970,98
everolimus	Afinitor	10	05909990711598	207,43	2 121 692,16	[redacted]	10 228,32
	Afinitor	5	05909990711567	86,00	579 790,20	[redacted]	6 741,74
	Everolimus Accord	10	05909991383596	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Accord	2,5	05909991383480	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Accord	5	05909991383565	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Stada	10	05909991372538	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Stada	10	05909991372545	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Stada	5	05909991372514	0,00	0,00	[redacted]	0,00
	Everolimus Stada	5	05909991372521	0,00	0,00	[redacted]	0,00
niwolumab	Opdivo	100	05909991220518	4 945,52	19 904 674,56	[redacted]	4 024,79
	Opdivo	40	05909991220501	3 209,29	5 166 919,68	[redacted]	1 609,99
pazopanib	Votrient	200	05909990764877	360,80	727 680,60	[redacted]	2 016,85
	Votrient	200	05909990764884	4,07	24 882,48	[redacted]	6 118,64
	Votrient	400	05909990764891	757,60	3 090 385,20	[redacted]	4 079,18

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN
	Votrient	400	05909990764907	532,03	4 339 766,67	[redacted]	8 156,94
sunitinib	Sutent	12,5	05909990079377	717,04	2 102 028,03	[redacted]	2 931,55
	Sutent	25	05909990079384	619,18	3 630 032,48	[redacted]	5 862,64
	Sutent	50	05909990079391	773,25	9 158 782,29	[redacted]	11 844,53

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN — polski złoty.

11 Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 61. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 1
2010	1,029
2011	1,045
2012	1,032
2013	1,018
2014	1,002
2015	1,019
2016	0,992
2017	1,012
2018	1,020
2019	1,032

Źródło: GUS

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. 12
Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla PFS w populacji ogólnej — pembrolizumab + aksytynib. 15
Rys. 3. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla PFS — sunitynib. 15
Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera i krzywe dopasowania dla PFS — wariant podstawowy. 16
Rys. 5. Zewnętrzna walidacja modelowanego PFS dla sunitynibu na podstawie długoterminowych badań klinicznych. 17
Rys. 6. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla OS — pembrolizumab + aksytynib. 19
Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera i ekstrapolacje dla OS — sunitynib. 19
Rys. 8. Długoterminowa ekstrapolacja analizowanych terapii — PFS 22
Rys. 9. Długoterminowa ekstrapolacja analizowanych terapii — OS. 23
Rys. 10. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS. 47
Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS. 47
Rys. 12. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja z RSS. 48
Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji ogólnej — wersja z RSS. 48
Rys. 14. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS. 53
Rys. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS. 53
Rys. 16. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS. 54
Rys. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS. 54
Rys. 18. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS. 59
Rys. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS. 59
Rys. 20. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS. 60

Rys. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią sunitynibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS. 60

Rys. 22. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS. 65

Rys. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja bez RSS. 65

Rys. 24. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja z RSS. 66

Rys. 25. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji ogólnej — wersja z RSS. 66

Rys. 26. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS. 71

Rys. 27. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja bez RSS. 71

Rys. 28. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS. 72

Rys. 29. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania korzystnego — wersja z RSS. 72

Rys. 30. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS. 77

Rys. 31. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja bez RSS. 77

Rys. 32. Wykres rozrzutu dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS. 78

Rys. 33. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem z terapią pazopanibem w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — wersja z RSS. 78

Rys. 34. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 93

Rys. 35. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). 97

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wyników ICUR i ICER. 6
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS. 11
Tab. 3. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS. 11
Tab. 4. Charakterystyka wejściowa pacjentów. 13
Tab. 5. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych w populacji ogólnej — PFS. 14
Tab. 6. Metody ekstrapolacji PFS wraz z jej wynikami w analizowanych subpopulacjach. 18
Tab. 7. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych — OS. 18
Tab. 8. Metody ekstrapolacji OS wraz z jej wynikami w analizowanych subpopulacjach. .. 20
Tab. 9. Efektywność pazopanibu w porównaniu do terapii skojarzonej pembrolizumabu z aksytynibem — wartości zastosowane w analizie. 21
Tab. 10. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia. 25
Tab. 11. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu. 26
Tab. 12. Wartości użyteczności według stanów zdrowia. 27
Tab. 13. Wartości użyteczności według stanów zdrowia w zależności od terapii. 28
Tab. 14. Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych. 28
Tab. 15. Koszty opakowań leków uwzględnionych w niniejszej analizie. 29
Tab. 16. Uśredniony koszt dawki leków uwzględnionych w niniejszej analizie. 30
Tab. 17. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane ankietowe. 31
Tab. 18. Koszty podania leków. 31
Tab. 19. Koszt leczenia biegunki i neutropenii. 32
Tab. 20. Koszt leczenia hiperglikemii. 33
Tab. 21. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego. 33
Tab. 22. Koszty związane ze zwiększonym poziomem lipazy. 34
Tab. 23. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej. 34
Tab. 24. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej. 35
Tab. 25. Struktura leków stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po niepowodzeniu terapii I rzutu — dane z badań klinicznych. 40
Tab. 26. Wyniki analizy podstawowej w populacji ogólnej — PEM+AXI vs SUN. 43
Tab. 27. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN. 44
Tab. 28. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN. 45

Tab. 29. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego — PEM+AXI vs SUN. 49
Tab. 30. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN. 50
Tab. 31. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN. 51
Tab. 32. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — PEM+AXI vs SUN. 55
Tab. 33. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs SUN. 56
Tab. 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs SUN. 57
Tab. 35. Wyniki analizy podstawowej w populacji ogólnej — PEM+AXI vs PAZ. 61
Tab. 36. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ. 62
Tab. 37. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji ogólnej, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ. 63
Tab. 38. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego — PEM+AXI vs PAZ. 67
Tab. 39. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ. 68
Tab. 40. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ. 69
Tab. 41. Wyniki analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego — PEM+AXI vs PAZ. 73
Tab. 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant bez RSS — PEM+AXI vs PAZ. 74
Tab. 43. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego, wariant z RSS — PEM+AXI vs PAZ. 75
Tab. 44. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji ogólnej. 79
Tab. 45. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji rokowania korzystnego. 80
Tab. 46. Wyniki ICUR i ICER analizy podstawowej w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego. 80
Tab. 47. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej — PEM+AXI vs SUN — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS 81
Tab. 48. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej — PEM+AXI vs PAZ — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS. 82
Tab. 49. Podsumowanie wyników dodatkowej analizy— PEM+AXI vs SUN/PAZ — perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS 82
Tab. 50. Zestawienie wyników ICUR i ICER analizowanych porównań dla wszystkich rozważanych populacji. 87

Tab. 51. Zestawienie wartości parametrów ICUR dla porównania z sunitynibem w odnalezionym opracowaniu. 88
Tab. 52. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 27.01.2020 r. 91
Tab. 53. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 27.01.2020 r. 91
Tab. 54. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. 93
Tab. 55. Wyniki z opracowania Chen 2019..... 94
Tab. 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 28.01.2020 r. 95
Tab. 57. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności. 97
Tab. 58. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności. 98
Tab. 59. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego. 99
Tab. 60. Wartość kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2019 r. — dane NFZ. 102
Tab. 61. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie" na przestrzeni lat. 104

Bibliografia

AKL Keytruda 2020	[redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza kliniczna. Warszawa 2020.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
APD Keytruda 2020	[redacted]. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
Bae 2014	Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? Journal of Managed Care Pharmacy 2014. 20(11), 1086-1092.
BIA Keytruda 2020	[redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
ChPL Afinitor	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Afinitor®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Cabometyx	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Inlyta	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Inlyta®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Keytruda	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2019.04.12.
ChPL Opdivo	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opdivo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Sutent	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sutent®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Torisel	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Torisel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
ChPL Votrient	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Votrient®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2020.04.15.
dane NFZ 2019	Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - marzec 2019 r.

GUS	Główny Urząd Statystyczny. Informacje o sytuacji społeczno-gospodarczej. Biuletyn Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych. Kategoria zdrowie. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoleczno-gospodarczej/, ostatni dostęp: 14.01.2020 r.
GUS 2019	Główny Urząd Statystyczny. GUS. Tablice trwania życia 2018 rok. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html, ostatni dostęp: 2020.01.27
KEYNOTE-426	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
Komunikat Prezesa AOTMiT 2019	Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2019 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf, ostatni dostęp: 2020.01.27
Ługowska 2012	Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy and Outcomes Research. 2012;2:41-47.
Motzer 2013	Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799.
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r, ostatni dostęp: 2020.03.19.
Paczkowska 2014	Paczkowska A. Badania farmakoekonomice — subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Poznań 2014.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
TA215	National Institute for Health and Care Excellence. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma [TA215]. Last updated August 2013. https://www.nice.org.uk/guidance/ta215, ostatni dostęp: 2020.04.20.
TA512	National Institute for Health and Care Excellence. Tivozanib for treating advanced renal cell carcinoma [TA512]. March 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta512, ostatni dostęp: 2020.04.20.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

zarządzenie Prezesa NFZ	Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl-tekst-ujednolicony,7062.html, ostatni dostęp: 18.12.2019 r.